Aus der Medizinischen Abteilung II
(mit Nephrologie und Dialyse)
des St. Joseph-Krankenhauses I, Berlin-Tempelhof
(Chefarzt: Prof. Dr. med. Klaus Schaefer)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUM ELIMINATIONSVERHALTEN EINIGER DROGEN BEI HAEMODIALYSE; HAEMOPERFUSION, HAEMO-FILTRATION UND PLASMAFILTRATION

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den
Medizinischen Fachbereichen
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Alfred Pauls
Langenfeld/Rheinland

1984

UNIV. LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0050

Aus der Medizinischen Abteilung II
(mit Nephrologie und Dialyse)
des St.Joseph-Krankenhauses I, Berlin-Tempelhof
(Chefarzt: Prof.Dr.med.Klaus Schaefer)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUM ELIMINATIONSVERHALTEN EINIGER DROGEN BEI HAEMODIALYSE; HAEMOPERFUSION, HAEMOFILTRATION und PLASMAFILTRATION

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Alfred Pauls
Langenfeld/Rheinland

Referent: Prof. Dr.med. K. S c h a e f e r

Korreferent: Prof. Dr.med. M. K e s s e l

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 04.04.1984

Inhaltsverzeichnis

		Seite
0	Liste der Abkürzungen im Text, Abbildungen und Tabellen	6
1	Einleitung	7
1.1	Grundlagen und Geschichte der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren	7
1.2	Die gegenwärtige Literaturlage bezüglich Eliminationskinetiken	9
1.3	Problemstellung	10
2	Material und Methoden	11
2.0	Orientierender Oberblick	11
2.1	Blut und Blutproben	11
2.1.1	Vorbereitung des Blutes	11
2.1.2	Entnahme, Verarbeitung und Lagerung der Proben	12
2.2	Die Blutreinigungsverfahren	13
2.2.1	Hämodialyse	13
2.2.2	Hämoperfusion	15
2.2.3	Hämofiltration	16
2.2.4	Plasmafiltration	18
2.3	Kurzcharakteristiken der Prüfsubstanzen	19
2.3.1	Penbutolol	19
2.3.2	Cefotaxim	20
2.3.3	Glibenclamid	21
2.3.4	Nomifensin	23
2.3.5	Metamizol	24
2.3.6	Isoxepac	25
2.3.7	Procainamid (Novocamid®)	26
2.4	Analytische Methoden	27
2.4.1	Messung von Penbutolol	27
2.4.2	Messung von Cefotaxim	28
2.4.3	Messung von Glibenclamid	28
2.4.4	Messung von Nomifensin	29
2.4.5	Messung von Metamizol	29
2.4.6	Messung von Isoxepac	30
2.4.7	Messung von Procainamid	32

Seite

2.5 Rechnerische Methoden und Darstellung 32

3 Ergebnisse 34

3.0 Allgemeines 34

3.1 Meßergebnisse von Penbutolol 35

3.1.1 Hämodialyse bei Penbutolol 35
3.1.2 Hämoperfusion bei Penbutolol 35
3.1.3 Hämofiltration bei Penbutolol 35
3.1.4 Plasmafiltration von Penbutolol 36

3.2 Meßergebnisse von Cefotaxim 36

3.2.1 Hämodialyse bei Cefotaxim 36
3.2.2 Hämoperfusion bei Cefotaxim 37
3.2.3 Hämofiltration bei Cefotaxim 37
3.2.4 Plasmafiltration bei Cefotaxim 37

3.3 Meßergebnisse von Glibenclamid 38

3.3.1 Hämodialyse bei Glibenclamid 38
3.3.2 Hämoperfusion bei Glibenclamid 38
3.3.3 Hämofiltration bei Glibenclamid 39
3.3.4 Plasmafiltration bei Glibenclamid 39

3.4 Meßergebnisse bei Nomifensin 39

3.4.1 Hämodialyse bei Nomifensin 40
3.4.2 Hämoperfusion bei Nomifensin 40
3.4.3 Hämofiltration bei Nomifensin 40
3.4.4 Plasmafiltration bei Nomifensin 41

3.5 Meßergebnisse bei Metamizol 41

3.5.1 Hämodialyse bei Metamizol 42
3.5.2 Hämoperfusion bei Metamizol 42
3.5.3 Hämofiltration bei Metamizol 42
3.5.4 Plasmafiltration bei Metamizol 43

3.6 Meßergebnisse von Isoxepac 43

3.6.1 Hämodialyse bei Isoxepac 43
3.6.2 Hämoperfusion bei Isoxepac 43
3.6.3 Hämofiltration bei Isoxepac 44
3.6.4 Plasmafiltration bei Isoxepac 44

3.7 Meßergebnisse von Procainamid 44

3.7.1 Hämodialyse bei Procainamid 45
3.7.2 Hämoperfusion bei Procainamid 45
3.7.3 Hämofiltration bei Procainamid 46
3.7.4 Plasmafiltration bei Procainamid 46

Seite

4	Diskussion		47
	4.0	Allgemeines zur klinischen Beurteilung der vorliegenden Untersuchungen	47
	4.1	Die Wertigkeit der Verfahren	49
	4.1.1	Die Wertigkeit der Hämodialyse	49
	4.1.2	Die Wertigkeit der Hämoperfusion	49
	4.1.3	Die Wertigkeit der Hämofiltration	50
	4.1.4	Die Wertigkeit der Plasma - filtration	51
	4.2	Das Eliminationsverhalten der Substanzen	52
	4.2.1	Verhalten von Penbutolol	52
	4.2.2	Verhalten von Cefotaxim	53
	4.2.3	Verhalten von Glibenclamid	54
	4.2.4	Verhalten von Nomifensin	55
	4.2.5	Verhalten von Metamizol	56
	4.2.6	Verhalten von Isoxepac	57
	4.2.7	Verhalten von Procainamid	57
5	Zusammenfassung		59
6	Literatur		61
7	Anhang - Abbildungen und Tabellen		74

0 Liste der Abkürzungen in Text, Tabellen und Abbildungen

A	Arterie
V	Vene
P	Kontrollpool
L	Leerprobe
F	Filtrat
HD	Hämodialyse
HP	Hämoperfusion
HF	Hämofiltration
PF	Plasmafiltration
NS	Nicht signifikant
*	$p < 0,05$
**	$p < 0,01$
HK	Hohe Konzentration
NK	Niedrige Konzentration
vs	versus, verglichen mit

1 Einleitung

1.1 Grundlagen und Geschichte der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren

Mit seinen Untersuchungen zur Wirkung von semipermeablen Membranen zwischen Flüssigkeit mit unterschiedlichem Gehalt an kolloidalen kristallinen Soluten legte der Schotte Thomas GRAHAM vor über einhundertzwanzig Jahren das Fundament für die Erforschung und spätere Anwendung der Dialyse (31). ABEL, ROWNTREE und TURNER führten an der John-Hopkins-Medical School in Baltimore unmittelbar vor dem 1.Weltkrieg die ersten Hämodialysen im Tierversuch durch (1); übrigens auch die ersten Plasmapheresen (2). Der Gießener Georg HAAS veröffentlichte 1923 den ersten Bericht über die Hämodialyse beim urämischen Menschen (33), die er schon 1915 unter Kriegsbedingungen versucht hatte, ohne damals darüber zu berichten (34). Diese frühen Bemühungen erstarben als abwegige Außenseitermethoden und erst dem Niederländer Willem KOLFF gelang es, die Hämodialyse zur anwendbaren und auch akzeptierten Behandlungsmethode zu machen. Im Jahre 1943 veröffentlichte er seine erste Arbeit über die künstliche Niere (52), drei Jahre später promovierte er darüber (53) und 40 Jahre später, also 1983, wird es über 100 000 Menschen geben, deren Nierenfunktion durch chronische Hämodialyse ersetzt wird.

Abgesehen von der Behandlungsmöglichkeit des akuten und chronischen Nierenversagens sowie von Vergiftungen schuf die Technik des extrakorporalen Blutkreislaufs die Voraussetzung für andere Methoden. 1964 beschrieb der Grieche YATZIDIS die Hämoperfusion über Kohle für die Behandlung von Intoxikationen (85). Inzwischen sind eine Reihe anderer Adsorbentien gefolgt, ohne die Kohle aus ihrer führenden Rolle zu verdrängen (15, 29).

Im Gegensatz zum überwiegend diffusiven Stoffaustausch zwischen zwei Flüssigkeiten bei der Dialyse zielte die Methode des Amerikaners HENDERSON (37, 38), die Hämofiltration, auf konvektiven Stofftransport unter Druck über eine Membran mit höherer Permeabilität ab; die großen Mengen Plasmawasser werden dann durch Standardlösung ersetzt. Infolge der viel höheren Permeabilität für mittelgroße Moleküle ergibt sich bei der Elimination einiger Substanzen ein deutlicher Unterschied zur Dialyse (62).

Die Abtrennung von Plasma aus dem Vollblut war - wie oben erwähnt - schon 1913 im Tierversuch durchgeführt worden (2). In der Folgezeit wurde die Methode benutzt, um Antiseren tierischen Ursprungs zu gewinnen, ohne jedesmal ein hyperimmunes Spendertier (insbesondere Pferde, Rinder und Schafe) opfern zu müssen. Erst 1952 beschrieben ADAMS und Mitarbeiter (3) den Einsatz beim Menschen zur Verminderung eines monoklonalen Proteins beim Morbus Kahler. Insbesondere seit der bahnbrechenden Arbeit (1975) der Gruppe um Keith PETERS von Hammersmith Hospital in London über Plasmapherese beim Goodpasture Syndrom (57) hat sich der therapeutische Einsatz dieser Behandlungsmethode bei entzündlichen Erkrankungen schnell verbreitet; großenteils wohl mit bedenklich modischer Indikationsstellung. Etwas später wurde die Möglichkeit der Elimination stark an Plasmaprotein gebundener Stoffe mittels Plasmapherese in die klinischen Überlegungen einbezogen (56). 1976 kündigte sich auch eine technische Neuerung gegenüber der bisherigen Plasmaabtrennung per Zentrifuge an: die Plasmafiltration an geeigneten Membranen (13), die nach kurzer Entwicklungszeit auch am Menschen einsetzbar wurde (15, 30).

Weitere, teils komplexe, extrakorporale Behandlungsmethoden wie die Kryofiltration (61), die physikochemische Abspaltung aus der Proteinbindung (69) und die Immunadsorption (78) gehören noch nicht zur klinischen Routine.

1.2 Die gegenwärtige Literaturlage bezüglich Eliminationskinetiken

Die Eliminationskinetiken von Drogen und Toxinen bei extrakorporalen Blutreinigungsverfahren sind aus zwei Gründen von Interesse:

a) zur Beurteilung der Wirksamkeit bei Intoxikationen,
b) wegen der Dosierung von Medikamenten, falls eines der Verfahren aus anderen Gründen eingesetzt wird.

Zum Problem der Differentialindikation der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren bei Intoxikationen stehen in der angelsächsischen(20, 26, 70) und deutschsprachigen (z.B. 76) Literatur zahlreiche Sammelwerke zur Verfügung, die sich jedoch überwiegend auf unsystematische, teils anekdotische Primärliteratur gründen und infolgedessen auch keinen Anspruch auf Verbindlichkeit erheben.

Zum Problem der Dosierung von Medikamenten bei Hämodialyse existieren sowohl Monographien (z.B. 4) als auch Handbuchbeiträge (42, 59, 75) und Übersichtsarbeiten (8, 28, 49) sowie zahlreiche Originalarbeiten (op.cit. in 4, 8, 28, 42, 49, 59, 75). Eine umfassende synoptische Arbeit zur Drogenelimination mit Hilfe von Dialyse und Hämoperfusion erschien 1977 in den Vereinigten Staaten (83); eine deutschsprachige kleine Übersichtsarbeit über Hämoperfusion bei Vergiftungen liegt zum Beispiel aus der Schweiz vor (51). Bezüglich der Hämofiltration und der Plasmapherese liegen noch keine größeren Übersichtsarbeiten zum Problem der Nachdosierung von Medikamenten vor.

1.3 Problemstellung

Die folgenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um therapeutisch und toxikologisch verwendbare Grunddaten über folgende, bisher nicht oder unvollständig untersuchte, klinisch relevante Medikamente zu erhalten:

- Penbutolol als Beta-Blocker,
- Cefotaxim als Cephalosporin,
- Glibenclamid als orales Antidiabetikum,
- Nomifensin als Antidepressivum,
- Metamizol aus der Reihe der Pyrazolonderivate und
- Procainamid als Antiarrhythmikum.

Darüber hinaus wurde ein nicht steroidales Antirheumatikum, das Isoxepac (HP 549) untersucht, das noch keinen Eingang in die Klinik gefunden hat, das sich aber aufgrund seiner physikochemischen Daten wie eine Reihe anderer Antirheumatika verhält.

Bei der Auswahl dieser Substanzen war - abgesehen von der klinischen Relevanz, deren Modellcharakter (Wasserlöslichkeit, Proteinbindung) entscheidend .

Der Versuchsansatz wurde ähnlich den Bedingungen bei klinischer Blutreinigung gewählt, so daß ein realistischer Effizienzvergleich zwischen den verschiedenen Methoden möglich ist.

2 Material und Methoden

2.0 Orientierender Oberblick

Jede der sieben Substanzen wurde in einer hohen, bei einigen Substanzen schon toxischen Konzentration und einer noch um den Faktor 3-bis 10mal höheren Konzentration geprüft. Die Untersuchung erfolgte an jeweils einem Liter gruppengleichem gepoolten Konservenblut bei Körpertemperatur. Die Substanzen wurden in beiden Konzentrationen folgenden Verfahren unterworfen:

Hämodialyse	eine Stunde
Hämoperfusion über Kohle	eine Stunde
Hämofiltration	15 Minuten
(bei Metamizol	30 Minuten)
Plasmafiltration	15 Minuten
(bei Metamizol	30 Minuten).

Die Proben wurden nach festen Schemata aus einem Kontrollpool sowie aus "Arterie", "Vene" und gegebenenfalls aus den Filtraten entnommen, außerdem aus dem jeweiligen Endpool (Blut, Filtrat). Die Proben wurden sofort zentrifugiert und eingefroren. Für jede Substanz ergeben sich acht Einzelversuche, folglich waren insgesamt 56 Versuche durchzuführen.

2.1 Blut und Blutproben

2.1.1 Vorbereitung des Blutes

Die Untersuchungen wurden an Blutkonserven (HB_S-Ag positiv oder SGPT erhöht) durchgeführt. Eine Konserve enthielt etwa 450 ml Blut und 53 ml Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin

Antikoagulans (CPDA-1) der folgenden Zusammensetzung:

Acid.citric.monohydr.3,27 g - Natr.citras dihydr.26,3 - Mononatr.phosphas monohydr.2,22 g - Dextros.monohydr. 31,9 - Adeninum 0,275 g - Aqua ad iniect.ad 1000 ml.

Je zwei gruppengleiche Konserven wurden im thermostatisch geregelten Wasserbad auf 37°C erwärmt, gepoolt und gegebenenfalls noch auf 1000 ml ergänzt. Wegen der guten Dialysierbarkeit des CPDA-1 Antikoagulans wurden 2000 USPE Hepatin (Thrombophob® Nordmark) pro Liter Konservenblut zugefügt. Der Hämatokrit der gepoolten Konserven betrug 42 ± 3%. Das gepoolte und heparinisierte Blut wurde in einem Glasbehälter im Wasserbad von 37°C ständig langsam geführt (40 Umdrehungen pro Minute); die Rührflügel waren mit Teflon beschichtet. Die Volumenkonstanz während der Versuche konnte jederzeit an der Höhe der Blutoberfläche abgelesen werden. Die Entnahme des Blutes während der Blutreinigung erfolgte am Rand des Glasbehälters in Bodennähe, während die Einleitung zentral, bei der Achse des Rührers, an der Oberfläche erfolgte. Auf diese Weise war die Möglichkeit einer Präferenzzirkulation ausgeschlossen und die Homogenität des Versuchsblutes gewährleistet.

2.1.2 Entnahme, Verarbeitung und Lagerung der Proben

Jeweils 5 ml Blut oder 3 ml Filtrat wurden entnommen (Ort und Zeit s.unter 2.2).

Die Blutproben wurden unverzüglich zentrifugiert, dekantiert und bei -18°C eingefroren. Filtrate wurden ohne weitere Behandlung eingefroren. Der Transport zum jeweiligen analysierenden Labor erfolgte in gefrorenem Zustand in Trockeneispackungen.

Bei dem Oberstand nach Zentrifugieren handelte es sich grundsätzlich um Plasma, da eine Gerinnung bei der Heparinisierung und schnellen Verarbeitung nicht ablaufen konnte.

Bei allen Versuchen wurde nach dem Poolen des Blutes eine Leerprobe (L) entnommen, sodann nach Substanzzugabe (20 Minuten vor Beginn der Blutreinigung) ein Aliquot entnommen und ebenfalls im Wasserbad bei 37°C gelagert.

Zur Erfassung einer Spontankinetik wurden daraus zu den Zeitpunkten -15 min (P_1), 0 min (P_2, Beginn der Blutreinigung), +15 min (P_3); bei HD und HP auch +30 min (P_4), +45 min (P_5) und +60 min (P_6) entnommen (siehe auch Abb.2, 4 und 6) (Abbildungen und Tabellen siehe Anhang).

2.2 Die Blutreinigungsverfahren

2.2.1 Hämodialyse (HD; siehe auch Abb.1 und 2)

Die Hämodialysen erfolgten mit einem Gambro-Monitor AK 5 mit peristaltischer Pumpe. Dialysemodule und handelsübliche Dialysenschläuche von Gambro wurden als Einmalmaterial verwendet. Die Parallelplattendialysatoren, Gambro Lundia ® plates, hatten jeweils 1 m^2 Oberfläche einer 11,5 µm dicken Cuprophan® Membran.

Die Dialysen wurden mit einem Blutfluß (Q_B) von 200 ml/min und einem Dialysatfluß (Q_D) von 450 ml/min durchgeführt. Die Zusammensetzung des Dialysats (aus Fresenius HB Konzentrat) war wie folgt:

Natrium	140,0 mmol/l
Kalium	2,0 mmol/l
Calcium	1,5 mmol/l
Magnesium	0,5 mmol/l
Chlorid	111,0 mmol/l
Acetat	35,0 mmol/l
Glucose	2 g/l

theoretische Osmolarität = 301 mosmol/l

Außer dem obligatorischen, hämodynamisch bedingten Druck von 15 bis 25 mm Hg zwischen Blutpumpe und Dialysator wurden keine zusätzlichen Drucke wie Dialysatunterdruck oder Venen-Klemme verwendet.

Spülung und Vorfüllung des Systems erfolgte mit einem Liter physiologischer Kochsalzlösung mit 1000 USPE Heparin (Thrombophob® Nordmark). Bei der Befüllung mit Blut wurde die vorausgeschobene Kochsalzlösung verworfen,bis eine deutliche Blutbeimengung zu sehen war, ab dann Kreisprozeß gemäß Abbildung 1.

Eventuelle Volumenverluste durch Zwangsultrafiltration wurden durch Zugabe von Standardelektrolyten (Sterofundin®) ausgeglichen.

Analog dem Sprachgebrauch im Klinischen Dialysebereich wurde der Entnahmepunkt vor dem Dialysator als "arteriell" bezeichnet (in Abb.1 als An dargestellt), den hinter dem Dialysator als "venös" (V_n in Abb.1). Zusätzlich zu den unter 2.1.2 beschriebenen Entnahmen wurden folgende Proben gewonnen (s.Abb.2):

1) V_0 unmittelbar nach Beginn der Dialyse, venös;
2) Arteriell und venös (A_{1-4}, V_{1-4}) bei +15 min, +30 min, +45 min und +60 min zu korrespondierenden Zeiten, das heißt venös um soviel später, als das Blut Zeit benötigt, um den venösen Abnahmepunkt zu erreichen.
3) Eine Probe aus dem Endpool nach Rückgabe allen Blutes aus den Dialyseschläuchen und dem Dialysator in den Glasbehälter, bezeichnet als A_5.

2.2.2 Hämoperfusion (HP; Abb.3 und 4)

Die Hämoperfusionen wurden mit dem Blutkontrollteil eines Gambro-Monitors AK5 mit peristaltischer Pumpe durchgeführt. Blutschläuche und Kohlepatronen wurden als Einmalmaterial verwendet. Die Kohlepatronen Gambro adsorba 300 C haben eine Oberfläche von 300 000 m² Aktivkohle, die Granula sind mit Zellulose überschichtet.

Der Blutfluß (Q_B) war 200 ml/min; der dabei auftretende Druck zwischen Blutpumpe und Kohlepatrone betrug zunächst 25 mm Hg und stieg im Verlauf einer Stunde bis auf ca. 40 mm Hg an.

Die Vorspülung des Systems erfolgte mit

- 1 Liter Standardelektrolytlösung mit 2000 USPE Heparin (Thrombophob®), gefolgt von
- 500 ml Glucose 5% mit 2000 USPE Heparin zur Verhinderung der aktuellen Hypoglykämie analog dem klinischen Vorgehen, gefolgt von
- wieder einem Liter Standardelektrolytlösung mit 2000 USPE Heparin.

Die Spülflüssigkeit wurde bei der Auffüllung des Systems mit Blut verworfen.

Die Blutprobenentnahme erfolgte zusätzlich zu den unter 2.1.2 beschriebenen Entnahmen wie folgt (Abb.4):

- V_0 wurde unmittelbar nach Beginn der Hämoperfusion, "venös", zur Dokumentation eines first-pass-Effektes und eventueller Sättigungscharakteristik abgenommen.
- Analog zum Vorgehen bei Hämodialyse wurden die Proben A_{1-6} und V_{1-6} bei +5 min, +10 min, +15 min, +30 min, +45 min und +60 min zu korrespondierenden Zeiten abgenommen.
- Nach vollständiger Rückgabe des Blutes aus Schläuchen und Modul in den Glasbehältern wurde aus dem Endpool die Probe A_7 entnommen.

2.2.3 Hämofiltration (HF; Abb.5 und 6)

Zur Durchführung der Versuche wurde ein Gambro Prototyp Monitor für manuell gesteuerte Hämofiltration verwendet. Zu- und abführende Schläuche (Gambro) sowie Hämofiltrationsmodulen wurden nur je einmal gebraucht. Das Gambro Lundia® major High flux Parallelplattenmodul hat eine Membranoberfläche von 1,36 m². Die Membran ist 20 µm dick und wie die der Dialysenplatte aus Cuprophan, aber mit höherem Zelluloseanteil.

Der Blutfluß (Q_B) betrug 200 ml/min, der Unterdruck an der HF-Platte -450 mm Hg, der hämodynamisch bedingte Druck zwischen Pumpe und Platte betrug 10 bis 30 mm Hg, der Transmembrandruck infolgedessen 480 ± 10 mm Hg. Dabei er-

gaben sich Filtrationsraten von 69 ± 4 ml/min; die Gesamtmenge des Filtrats betrug dementsprechend zwischen 975 und 1095 ml (bei Metamizol 2050 ml) mit geringen Abweichungen infolge technischer Schwierigkeiten bei der Leerung der Systeme. Diese Filtrationsraten wurden während der HF je zweimal gemessen. Die Substitution des Filtrats erfolgte hinter dem Filter (sogenannte post-dilution) über eine von Hand gesteuerte Pumpe unter Berücksichtigung der gemessenen Filtrationsrate und der Volumenkonstanz. Substituiert wurde mit einer handelsüblichen Infusionslösung für HF (Fresenius BE) mit folgender Zusammensetzung:

Natriumchlorid	5,52 g
Natriumlactat 50%ige Lösung	10,20 g
Kaliumchlorid	0,0746 g
Calciumchlorid (2 H_2O)	0,2756 g
Magnesiumchlorid (6 H_2O)	0,1525 g
Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke	2,165 g

entsprechend:

Na^+	140,0	mmol/l
K^+	1,0	mmol/l
Ca^{++}	1,875	mmol/l
Mg^{++}	0,75	mmol/l
Cl^-	100,75	mmol/l
$Lactat^-$	45,5	mmol/l
Glucose	1960	mg/l

theor.Osmolarität = 301 mosm/l

Spülung und Vorfüllung des Systems erfolgte mit einem Liter physiologischer Kochsalzlösung mit 2000 USPE Heparin; die Vorfüllung wurde beim Start der Hämofiltration verworfen.

Die Probenentnahmen sind aus Abbildung 6 ersichtlich:

Zusätzlich zu den unter 2.1.2 beschriebenen Entnahmen wurden die Proben A_{1-5} (arteriell), V_{1-5}(venös) und F_{1-5} (Filtrat) zu korrespondierenden Zeiten entnommen. Wegen der Gehäusefüllung des Hämofilters ist trotz Ermittlung der Korrespondenzzeiten in Farbstoff-Vorversuchen eine enge Koppelung nicht möglich. Aus dem Gesamtfiltrat wurde die Probe F_6 entnommen; aus dem Blutpool nach Rückgabe des Systeminhalts in den Glasbehälter die Probe A_6.

2.2.4 Plasmafiltration (PF; Abb.5 und 6)

Die Plasmafiltration (PF) und die Hämofiltration (HF) sind sich sehr ähnlich; in beiden Fällen wird azelluläre Flüssigkeit über eine Membran gepreßt und äquivolumig ersetzt. Bei der PF sind allerdings die Membranporen ungleich viel größer (cut off ca. 2 Millionen Dalton) mit der Folge, daß nicht Plasmawasser wie bei der HF (cut off ca. 20000 Dalton), sondern Plasma abgepreßt wird.

Es ergeben sich bei der PF folgende Unterschiede zur HF im Versuchsablauf:

1. Als Transmembrandruck (TMP) treten nur auf
   a) der hydrodynamische Druck zwischen Pumpe und Modul, ca. 15 $\pm$ 4 mm Hg,
   b) der hydrostatische Druck vom Gehäuse des Plasmafilters bis zum Ende des Schlauchs über dem Filtratbecher (40 cm, entsprechend 30 mm Hg).

Daraus resultiert ein effektiver durchschnittlicher TMP von 45 $\pm$ 4 mm Hg.

2. Die Filtrationsrate betrug 62 ± 4 ml/min, dementsprechendes Gesamtfiltrat 877 bis 990 ml (bei Metamizol 1800 ml).
3. Die Substitution erfolgte mit 2%iger Humanalbuminlösung, hergestellt durch die Mischung von neun Teilen Fresenius BE Hämofiltrationslösung (Zusammensetzung siehe oben, 2.2.3) und einem Teil 20%iger Humanalbuminlösung Travenol®).

Verwendet wurde der Plasmaseparator Plasmaflo® von ASAHI mit folgenden Merkmalen: Hohlfaserfilter, Oberfläche 0,65 m², Zellulosediazetat, Porengröße 0,2 µm (30). Vorspülung mit drei Litern physiologischer Kochsalzlösung mit 6000 USPE Heparin. Vor der Befüllung mit Blut wurde das System entleert. Die Probenentnahmen erfolgten wie bei der Hämofiltration.

2.3 Kurzcharakteristiken der Prüfsubstanzen

2.3.1 Penbutolol (47, 64)

Penbutolol ist (S)-(-)-1-tert-Butylamino-3-(2-cyclopentylphenoxy)-propan-2-ol, das als Sulfat vorliegt (Abb.7a). Es hat die Summenformel: $C_{36}H_{60}N_2O_8S$ und somit das Molekulargewicht: 681 Dalton (für die freie Base 291,5 Dalton).

Die Reinsubstanz ist ein geruchloses,bitteres,kristallines, weißes Pulver, schlecht wasserlöslich, aber gut im Methanol löslich: der Verteilungskoeffizient Oktanol/Wasser bei pH 7 ist 50.

Penbutolol ist ein Betablocker mit etwa viermal stärkerer Wirkung als Propranolol. Die Wirkungsdauer als Betasympatholytikum ist auch deutlich länger als beim Propranolol, so daß es sich zur einmal täglichen Anwendung eignet. Die Bioverfügbarkeit ist mit fast 100% sehr hoch. Beim Gesunden wird das freie Pentutolol mit einerHalbwertzeit von ca. zwei Stunden glucuronidiert, das Glucuronid ist unwirksam und wird renal eliminiert. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,3 l/kg, die mittlere maximale therapeutische Serumkonzentration liegt bei 0,8 µg/ml.

Pharmakodynamisch verhält sich Penbutolol wie andere nichtselektive Betablocker mit gering ausgeprägter sympathomimetischer Eigenwirkung (48, 82).

Penbutolol stand als Reinsubstanz zur Verfügung; 80 mg wurden in 10 ml H_2O mit einem Tropfen 0,1 n HCl gelöst. Die Substanz löste sich nicht vollständig, so daß die Dosierung ungenau werden konnte.

2.3.2 Cefotaxim (65)

Cefotaxim ist (6R, 7R)-7(2-(2-amino-4-thiazoly)glyxylamido)-3-hydroxy-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo (4.2.0) oct-2-ene-2-carboxylsäure- α-(O-methyloxime), acetat (ester) (Abb.7b); es liegt als Natriumsalz vor. Die Summenformel ist $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$. Das Molekulargewicht der freien Säure ist 455,5 Dalton, das des Natriumsalzes 477,5 Dalton. Die Reinsubstanz ist ein gut wasserlösliches gelblich-weißes Pulver.

Cefotaxim ist ein halbsynthetischer Cephalosporinabkömmling mit baktericiden Eigenschaften im Gram-positiven und Gram-negativen Bereich (14, 71). Es hat eine hohe Stabilität gegenüber ß-Laktamasen (24), sowie eine gute Penetration durch die bakterielle Zellwand, sowie auch eine gute Affinität zu den relevanten Zellwandproteinen. Das Präparat muß parenteral verabreicht werden. Eine akute Toxizität ist mit realistischen Injektionsvolumina nicht zu erreichen (die LD_{50} für einen 60 kg schweren Menschen wäre bei 600 g zu vermuten, das heißt, 3000 ml einer 20%igen Lösung: die 8%ige Lösung wäre isoton).

Nephrotoxizität (66) und Hepatotoxizität scheinen gering zu sein, Gerinnungsstörungen treten im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen kaum auf.

Die Serumhalbwertszeit beim Nierengesunden beträgt etwa 1,2 Stunden, bei terminaler Niereninsuffizienz etwa zehn Stunden. Die Elimination erfolgt überwiegend unverändert über die Nieren.

Die mittlere maximale therapeutische Serumkonzentration liegt bei 5 µg/ml, die Proteinbindung bei 25 bis 50%. Cefotaxim stand in Form von Trockensubstanz und Wasserampullen, wie für den klinischen Einsatz, zur Verfügung.

2.3.3 Glibenclamid (12, 19)

Glibenclamid ist N-4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl] -phenylsulfonyl-N'-cyclohexylharnstoff. Die Strukturformel ist in Abbildung 7c wiedergegeben, die Summenformel ist $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, das Molekulargewicht 492 Dalton.

Die Reinsubstanz ist weiß, kristallin, geruchlos; in Alkohol nur mäßig löslich und in Wasser und Äther praktisch unlöslich.

Glibenclamid ist ein orales Antidiabetikum, dessen blutzuckersenkender Effekt im wesentlichen über eine Freisetzung von körpereigenem Insulin zustande kommt, indem es die Glucose-Reizschwelle für die Insulinsekretion senkt (60). Seine Wirkung ist also an das Vorhandensein funktionsfähiger Betazellen gebunden.

Bei oraler Zufuhr wird die Substanz zu über 85% resorbiert, und die Serumkonzentration erreicht nach ca. 26 bis 35 Stunden ein Maximum.

Bei der Serum-Eliminationskinetik lassen sich zwei Halbwertszeiten von ca. zwei Stunden und ca. zehn Stunden unterscheiden.

Glibenclamid wird vollständig metabolisiert; die Metaboliten sind in bezug auf den Blutzucker praktisch unwirksam und werden etwa zu gleichen Teilen renal und biliär eliminiert. Die identifizierten Metaboliten sind Hydroxylierungsprodukte an der Cyclohexylgruppe.

Die mittlere maximale therapeutische Serumkonzentration liegt bei ca. 0,1 µg/ml.

Glibenclamid stand als Reinsubstanz zur Verfügung. Nach initialer Lösung in Äthanol wurde mit einer 10%igen Humanalbuminlösung weiterverdünnt und dann dosiert.

2.3.4 Nomifensin (39, 43, 44, 50)

Nomifensin ist 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-phenyl-iso-chinolin und liegt als Hydrogenmaleinat vor.

Die Strukturformel ist aus Abbildung 7d ersichtlich, die Summenformel des Hydrogenmaleinats ist $C_{20}H_{22}N_2O_4$. Das Molekulargewicht des Hydrogenmaleinats ist 354,4 Dalton, das der freien Base 238,3 Dalton. Die Reinsubstanz ist ein weißes, schwach gelbstichiges Pulver, löslich in Methanol und Dimethylformanid, in Wasser praktisch unlöslich.

Nomifensin ist ein Psychopharmakon mit starker antidepressiver Wirkung ohne deutliche anticholinerge Nebeneffekte (43). Die Substanz wird bei oraler Gabe binnen ein bis zwei Stunden vollständig resorbiert, die Eliminationshalbwertszeit im Serum ist etwa zwei bis vier Stunden. Die Ausscheidung erfolgt mit dem Urin und zwar zu etwa 60% als Metaboliten, insbesondere Glucuronide (39, 44, 50).

Die mittlere maximale therapeutische Serumkonzentration liegt bei 2 µg/ml. Die Proteinbindung beträgt im Bereich von 0,1 bis 10 µg/ml ca. 60% (39). Nomifensin stand als Reinsubstanz zur Verfügung. Das Pulver wurde in 0,1 n Salzsäure angelöst und dann mit NaCl 0,9%ig weiterverdünnt, wobei es zur Trübung und teils zur Sedimentation kam. Vor der Zumischung zu den Blutkonserven wurde noch mit 10%iger Humanalbumin gelöst bzw. gepuffert.

2.3.5 Metamizol (16)

Metamizol-Natrium, auch Noramidopyrinmethansulfonat-Natrium genannt, ist [1,5-Dimethyl-3-oxo-2 phenyl-2,3-dihydro-pyrazol-4-yl)-methylamino]methansulphonsäure als Natrium-Salz. Die Strukturformel ist in Abbildung 7e wiedergegeben, die Summenformel ist $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$, das Molekulargewicht ist 351,4 Dalton.

Die Reinsubstanz ist ein fast weißes, geruchloses, kristallines Pulver, sehr leicht in Wasser löslich; löslich auch in 90% Äthanol.

Die wäßrige Lösung reagiert neutral und nimmt nach einiger Zeit eine gelbliche Färbung an, ohne daß eine Wirkungsminderung eintritt.

Metamizol ist ein Analgetikum aus der Pyrazolongruppe, als solches schon seit 1922 in Gebrauch und in der Sekundarliteratur seither reichlich beschrieben. Wegen gelegentlich auftretender Agranulozytose ist Metamizol zu Beginn der 80-iger Jahre in die öffentliche Kritik gekommen.

Nach oraler Gabe wird Metamizol schnell und fast vollständig resorbiert. Nach ein bis eineinhalb Stunden ist ein Maximum der Serumkonzentration erreicht. Die Halbwertszeit der Elimination aus dem Serum liegt im Bereich von sieben Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal in Form von Metaboliten. Einer dieser Metaboliten, die Rubazonsäure, kann den Urin rötlich färben.

Die mittlere maximale therapeutische Konzentration liegt bei 9 µg/ml. Metamizol lag als handelsübliche 50%ige wäßrige Injektionslösung vor.

2.3.6 Isoxepac (HP 549) (45, 55)

Isoxepac (HP 549) ist 6,11-Dihydro-11-Oxodibenz(b,e)Oxepin-Essigsäure. Die Strukturformel ist in Abbildung 7f dargestellt, die Summenformel ist $C_{16}H_{13}O_4$, das Molekulargewicht ist 269 Dalton.

Die Reinsubstanz ist ein feines, weißes, kristallines Pulver, in Wasser kaum, in Äthanol mäßig löslich.

Isoxepac gehört zu den nicht-steroidalen Antiphlogistika. Experimentell fällt auf, daß die Ulzerogenität nur ca.1/45 der des Indomethacins beträgt (55), der Einführung in die Therapie stehen jedoch Berichte über Hepatotoxizität im Wege. Auch läßt sich klinisch-gastroskopisch bisher kein Unterschied zum Indomethacin nachweisen (77). Isoxepac wird bei oraler Gabe gut resorbiert, die Elimination erfolgt mit zwei Halbwertszeiten (0,75 bzw. 24 Stunden) und zwar zu zwei Dritteln als Glucuronid und zu einem Drittel als Originalsubstanz, beide über die Nieren (45).

Die mittlere maximale therapeutische Konzentration beträgt 8 µg/ml.

Isoxepac (HP 549) lag als Reinsubstanz vor, die Auflösung erfolgte in Äthanol 96%, sowie anschließende Weiterverdünnung mit NaCl 0,9% und 10% Humanalbumin. Trotz unvollständiger Auflösung in der Äthanolstammlösung konnte noch hinreichend genau dosiert werden.

2.3.7 Procainamid (Novocamid®) (7, 9, 23, 68)

Procainamid (Novocamid®) ist 4-Aminobenzoesäure-(2'diäthyl)-amino-äthylamid. Die Strukturformel ist in Abbildung 7g dargestellt, die Summenformel ist $C_{13}H_{21}B_3O$, das Molekulargewicht ist 235 Dalton. Die Substanz liegt als Hydrochlorid vor, diese ist weiß bis leicht gelblich-bräunlich, geruchlos, kristallin, sehr gut wasserlöslich (9).

Procaminamid ist ein Antiarrhythmikum, das besonders bei ventrikulären Arrhythmien (mit Ausnahme derer, die bei Digitalisintoxikation auftreten) wirksam ist (9, 23). Die Substanz ist seit ca. 1952 im Einsatz; bei der Dauertherapie kommt es gelegentlich zu einem drogeninduzierten Lupus Erythematodes wie bei Hydralazin.

Die Substanz wird nach oraler Gabe fast vollständig und schnell resorbiert, bereits 45 bis 75 min nach der Einnahme wird das Plasmamaximum erreicht. Bei Patienten, zum Beispiel mit Herzinsuffizienz, kann die intestinale Absorption jedoch deutlich verlangsamt sein (68). Die Eiweißbindung beträgt 16 $\pm$ 5%, die Eliminationshalbwertszeit ist ca. drei Stunden (7). Die Ausscheidung erfolgt im wesentlichen über die Nieren, teils nach vorausgegangener Azetylierung. N-acetyl-procainamid ist auch am Herzgewebe wirksam (46). Die mittlere maximale therapeutische Konzentration ist bei 6 µg/ml.

Die Substanz lag in handelsüblichen Ampullen vor.

2.4 Analytische Methoden

2.4.1 Messung von Penbutolol

Penbutolol wurde fluorimetrisch gemessen, die Durchführung der Messungen erfolgte im Labor Dr.HAJDU, Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M. Grundsätzlich erlaubt die Methode die Unterscheidung in Pentutolol und das unwirksame Glucuronid, die jedoch im vorliegenden Modell mangels hepatischen Stoffwechsels entfällt. Die Meßmethode ist wie folgt (35):

Zu 2 ml Serum werden in B19 Zentrifugenröhrchen mit Glasstopfen 0,4 ml 0,1 normale NaOH und 7 ml Diäthyläther gegeben und das Röhrchen 10 min lang mechanisch geschüttelt.

Nach dem Zentrifugieren werden 6 ml des Ätherüberstandes in ein anderes Zentrifugenröhrchen mit 2 ml 0,01 normaler H_2SO_4 gegeben und erneut 10 min lang mechanisch geschüttelt. Nach dem Zentrifugieren wird die Ätherschicht vorsichtig abgesaugt und die wäßrige Phase mit 0,5 ml 0,1 normaler NaOH alkalinisiert. Dann werden 5 ml Äther zugefügt,und das Röhrchen wird zehn Minuten lang mechanisch geschüttelt.

Nach Zentrifugieren werden 4 ml Ätherüberstand in ein Zentrifugenröhrchen mit 2 ml 0,01 normaler H_2SO_4 gegeben und wieder zehn Minuten lang mechanisch geschüttelt. Nach Zentrifugieren wird die Ätherschicht sorgfältig aspiriert und die wäßrige Phase in eine Küvette zur Spektrofluorimetrie gegeben.

Bei jeder Meßreihe laufen drei Standardkonzentrationen und ein Leerserum mit.

Spektrofluorimetrische Kenngrößen:
Exzitation λ = 280 nm, Emission λ = 300 nm.

2.4.2 Messung von Cefotaxim

Die Cefotaximspiegel wurden mikrobiologisch bestimmt. Die Durchführung der Messungen erfolgte durch Dr.SEEGER in der bakteriologischen Abteilung der Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M. Die Meßmethode ist wie folgt:

Man verwendet Müller-Hinton Bouillon mit 1,9%igem Agar, pH 7,4, die mit E.coli V 63 11/65 vorinkubiert wird in Plastikschalen von 26,3 x 15,4 cm Innenabmessung ausgegossen wird. Nach Verfestigung werden Kreislöcher von 4 mm Durchmesser ausgestanzt und Proben sowie geeignete Standards in diese Löcher pipettiert (19 µl). Nach 18stündiger Prädiffusion wurde acht Stunden bei 37°C inkubiert, die Durchmesser der Hemmzonen gemessen. Die Hemmzone ist proportional dem Logarithmus der Konzentration. Aus den Standardserien in jeder Schale wurde mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate eine Regressionsgerade berechnet und die Cefotaxim-Konzentration dann anhand dieser Regressionsgerade festgelegt.

2.4.3 Messung von Glibenclamid

Glibenclamid wurde dünnschichtchromatographisch bestimmt (high performance thin-layer chromatography). Die Durchführung der Messungen erfolgte im Labor Dr.SISTOVARIS, Fa. Hoechst AG, Frankfurt/M. Die Methode ist wie folgt (81):

1,5 ml Serum wird mit Trichloressigsäure enteiweißt und anschließend mit Diäthyläther extrahiert, die organische Phase wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, auf eine HPTLC-Platte überführt und aufgetrennt. Glibenclamid wird in situ bei = 300 nm quantifiziert (Remessionsmessung im UV). Bei allen Meßreihen laufen Kontroll- und Leerwerte mit. Die Nachweisgrenze beträgt 5 ng/ml Serum.

Die Konzentration von Glibenclamid kann auch in leicht hämolytischem Serum nicht mehr zuverlässig bestimmt werden, so daß dieser Punkt bei der Versuchsdurchführung und bei der Auswahl der Blutkonserven besonders sorgfältig beachtet werden muß.

2.4.4 Messung von Nomifensin

Es stehen mehrere publizierte Meßverfahren zur Verfügung, eine zusammenfassende Erörterung dieses Themas erschien 1977 (79). Die höchste Spezifizität hat erwartungsgemäß der Radioimmunoassay (40), dessen Sensitivität mit einer Nachmeßgrenze von 300 pg /ml ebenfalls sehr ausgeprägt ist.

Bei der Hochdrucksflüssigkeitschromatographie mit UV-Detektion werden die wichtigsten bekannten Metabolite mit erfaßt. Die Nachweisgrenze liegt bei 30 ng /ml (80), was jedoch für die Zwecke dieser Untersuchung vollkommen ausreicht. Hierbei werden Extrakte von säurebehandelten Plasmaproben untersucht, bei allen Meßserien wurden Kontrollseren mit bekanntem Substanzgehalt mitgeführt. Die Messungen erfolgten im Labor Dr.HAJDU, Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M.

2.4.5 Messung von Metamizol

Da Metamizol in dünnen, wäßrigen Lösungen hydrolysiert, muß das Hydrolyseprodukt 4-Methylamino-antipyrin gemessen werden. Dies erfolgte mit Hochdruckdünnschichtchromatographie /high performance thin-layer chromatography, HPTLC),

deren Nachweisgrenze hier bei 0,5 µg/ml 4-Methylamino-antipyrin liegt. Die Messungen wurden im Labor Dr.SISTO-VARIS, Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M durchgeführt.
Die Meßmethode ist wie folgt:

In einem Röhrchen mit Glasstopfen werden 0,25 ml Serum mit 50 ml Trichloressigsäure enteiweißt. Nach dem Zentrifugieren (15 Minuten) werden 100 µl des enteiweißten Serums in ein zweites Röhrchen umgefüllt und mit 1 ml Pufferlösung pH 10 versetzt. Diese Mischung wird mit 5 ml Dichlormethan 30 Sekunden lang auf einem Vortexmischer extrahiert und die Phasen dann durch 5 Minuten Zentrifugieren getrennt. 4 ml der organischen Phase werden in einen Erlenmeyerkolben umgefüllt und bei 40°C im Stickstoffstrom bis zur Trockne eingeengt. Dieser Rückstand wird in 100 ml Chloroform aufgenommen, 70 µl werden auf die HPTLC-Platte übetragen (Desaga Autospotter). Die Messung erfolgte bei 265 nm in reflektiertem Licht mit Hilfe eines Zeiss KM3 Chromatogramm-Spektrophotometers mit Mikrooptik. Eichung durch mitlaufende Kontrollen von bekannter Serum-Konzentration erfolgte bei jeder Meßserie.

2.4.6 Messung von Isoxepac (HP 549)

Isoxepac wurde gaschromatographisch nach Derivatisierung zum Methylester bestimmt. Der Fehler der Methode beträgt 4,5%. Die Bestimmungsgrenze ergibt sich aus dem Fehler niedriger Werte und beträgt 0,015 µg/ml.
Alle Bestimmungen erfolgten in der Analytischen Biochemie.
Die Meßmethode ist wie folgt:

2 ml Plasma werden mit 10 µg des Propionsäureanalogen von Isoxepac (Interner Standard) versetzt, mit 0,1 ml 1mHCl angesäuert und mit 5 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Phasen werden durch Zentrifugieren getrennt und die organische Phase in einem konisch ausgezogenen Reagenzglas bei 40°C im Stickstoffstrom zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit 0,5 ml einer ätherischen Lösung von Diazomethan umgesetzt, wobei die Methylester von Isoxepac und internem Standard gebildet werden. Der Äther wird abermals im Stickstoffstrom zur Trockne eingeengt und der Rückstand in 0,05 ml Äthylacetat gelöst. Aliquots von 0,005 ml werden unter folgenden Bedingungen gaschromatographisch getrennt:

Kolonne:	1,80 m x 4 mm Glaskolonne gepackt mit 3% OV auf Chromosorb W/HP (100/120 mesh)	
Trägergas:	Stickstoff 60 ml/min	
Temperatur:	Ofen	265°C
	Injektor:	300°C
	Detektor:	300°C.
Detektor:	Flammenionisationsdetektor (FID)	

Die Quantifizierung erfolgt über das Verhältnis der Peakhöhe von Isoxepac zum Internen Standard anhand einer Eichung mittels einer Plasmaprobe bekannter Konzentration.

2.4.7 Messung von Procainamid (Novocamid®)

Procainamid wurde dünnschichtchromatographisch (high performance thin-layer chromatography, HPTLC) bei einer Wellenlänge von 275 nm bestimmt, dabei lag die Nachweisbarkeitsgrenze bei 0,02 µg/ml Serum. Alle Messungen wurden im Labor Dr.SISTOVARIS, Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M durchgeführt.
Die Meßmethode ist wie folgt:

Bei allen Meßreihen laufen Kontrollen mit. In einem Röhrchen mit Glasstopfen werden 100 µl Serum mit 1 ml Pufferlösung pH 11 behandelt. Die Mischung wird mit 5 ml Äthylazetat 30 Sekunden lang auf einem Vortexmischer extrahiert, die Phasen durch Zentrifugieren getrennt und 4 ml der organischen Phase in einem Erlenmeyerkolben gegeben und bei 40°C im Stickstoffstrom bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in 100 µl Äthylazetat aufgenommen und mit Hilfe eines Desaga Autospotters auf die HPTLC-Platte aufgetraten. Bei Konzentrationen über 20 µg/ml wurde auf die Einengung verzichtet. Die Chromatographie erfolgte mit reflektiertem Licht (Zeiss KM 3 Chromatogramm Spektrophotometer).

2.5 Rechnerische Methoden und Darstellung (18, 73)

Es wurde zunächst ein Rohdatenlisting angefertigt. Die Konzentrationsverläufe für jedes extrakorporale Blutreinigungsverfahren und jedes Pharmakon wurden in semilogarithmischen Maßstab graphisch gegen die Zeit aufgetraten.

Für jeden Konzentrationsverlauf wurde eine Regressionsrechnung durchgeführt (Methode der kleinsten Quadrate).

Als Modellgleichung wurde die Funktion $c(t) = c_0 \cdot e^{-kt}$ angenommen, die durch Substitution in eine Geradengleichung transformiert werden kann:

$$y = a + bt$$

wobei

$$y(t) = \ln c(t)$$
$$a = \ln c_0$$
$$k = -b \qquad \text{ist.}$$

Als "Halbwertszeit" ist dabei definiert:

$$\frac{t\,1}{2} = \frac{\ln 2}{b} = \frac{0{,}693}{b}$$

Um das Konzentrations-Zeitverhalten zu überprüfen, wurden die Punktfolgen über den optischen Vergleich hinaus folgender statistischer Analyse unterworfen:

Es wurden t-tests für die Differenz zweier Regressions-Koeffizienten durchgeführt (73). Als Signifikanzschwelle wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,05 (0,01) vorgegeben, im Rechnerausdruck als * (**) angegeben.

3 Ergebnisse

3.0 Allgemeines

3.01

Alle Leerproben lagen unterhalb der Nachweisgrenze für die gemessenen Substanzen.

3.02

Jeder einzelne Versuchsablauf ist zu einer Rohdatentabelle zusammengefaßt, die Konzentrationen sind in µg/ml angegeben. Unter der Tabelle sind die statistischen Rechnungen aufgeführt. Die Angaben über Halbwertszeiten sind in der Reihenfolge des statistischen Vergleichs. In den Abbildungen sind für jedes Verfahren beide Konzentrationen dargestellt, um einen sinnfälligen Vergleich der Eliminationskinetik zu ermöglichen.

3.03

Die Endpoolkonzentrationen dienen der groben Richtigkeitskontrolle. Sie sind deshalb im Text aufgeführt und gegebenenfalls kurz diskutiert, da sie in erster Linie Besonderheiten des Versuchsablaufs repräsentieren und zur Berechnung von Eliminationsleistungen n i c h t herangezogen werden sollen!

3.1 Meßergebnisse von Penbutolol

Bei allen Proben war mäßige Hämolyse nachweisbar, die auf das Alter der verwendeten Konserven zurückzuführen ist.

3.1.1 Hämodialyse bei Penbutolol

Die Meßergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 sowie in Abbildung 8 wiedergegeben. Die Endpoolkonzentrationen liegen mit 11,3 µg/ml /HK) und 4,53 1g/ml (NK) erwartungsgemäß dicht bei den letzten arteriellen Entnahmen.

3.1.2 Hämoperfusion bei Penbutolol

Die Meßergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 sowie in Abbildung 9 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen liegen mit 33,3 1g/ml (HK) sowie 3,8 1g/ml (NK) ausreichend dicht bei den letzten arteriellen Entnahmen.

3.1.3 Hämofiltration bei Penbutolol

Die Meßergebnisse sind in Tabelle 5 und 6 sowie in Abbildung 10 dargestellt. Die venösen Werte sind hier konsistent höher als die arteriellen Werte, insbesondere bei der hohen Konzentration. Da die Blut-Endpoolkonzentration mit 10,9 µg/ml (HK) bzw. 2,67 µg/ml (NK) wieder nicht bei den letzten arteriellen Entnahmen liegen, scheint eine Verwechslung ausgeschlossen. Siehe auch Diskussion unter 4.1.
Die Filtrat-Endpoolkonzentrationen liegen mit 5,51 1g/ml (HK) bzw. 0,52 1g/ml (NK) dicht bei den vorausgegangenen Werten.

3.1.4 Plasmafiltration von Penbutolol

In den Tabellen 7 und 8 sowie in Abbildung 11 sind die Meßergebnisse dargestellt.
Die Blut-Endpoolkonzentrationen lagen mit 16,6 µg/ml (HK) und 1,37 µg/ml (NK) hinreichend dicht bei den vorausgegangenen arteriellen Werten. Die Filtrat-Endpoolkonzentrationen betrugen 5,37 µg/ml (HK) und 1,15 µg/ml (NK).

3.2 Meßergebnisse von Cefotaxim

Bei allen Proben war Hämolyse nachweisbar. Dies ist auf das Alter der verwendeten Konserven zurückzuführen. Daß in den Tabellen teilweise identische Zahlenwerte wiederholt auftreten, liegt an der biologischen Meßmethode (Durchmesser des Hemmhofes).

3.2.1 Hämodialyse bei Cefotaxim

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 9 und 10 sowie in Abbildung 12 dargestellt. Die Konzentration im Endpool betrug bei HK und NK je 0,0 µg/ml.

Außer bei den venösen Werten bei NK war die Anzahl der von Null verschiedenen Werten bei Arterie und Vene zu klein, um sinnvolle statistische Berechnungen durchzuführen. In der Graphik können wegen der logarithmischen Darstellung ebenfalls keine Nullwerte angegeben werden.

3.2.2 Hämoperfusion bei Cefotaxin

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 11 und 12 sowie in Abbildung 13 dargestellt. Die Konzentrationen im Endpool sind bei HK und NK unter der Nachweisbarkeitsgrenze. Nach 30 Minuten können bei beiden Versuchen keine arteriellen oder venösen Werte mehr dargestellt werden.

3.2.3 Hämofiltration bei Cefotaxim

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 13 und 14 sowie in Abbildung 14 dargestellt. Die Blutendpoolkonzentrationen waren 42,0 µg/ml (HK, relativ zu hoch) bzw. 1,2 µg/ml (NK). Die Filtratendpoolkonzentrationen waren 57,1 µg/ml (HK) bzw. 2,9 µg/ml (NK).

3.2.4 Plasmafiltration bei Cefotaxim

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 15 und 16 sowie in Abbildung 15 dargestellt. Die Blutendpoolkonzentrationen waren mit 66,4 µg/ml (HK) und 1,8 µg/ml (NK) dicht bei den letzten arteriellen Werten, die Filtratendpoolkonzentrationen waren 145,0 µg/ml (HK) bzw. 3,1 µg/ml (NK).

3.3 Meßergebnisse von Glibenclamid

Wegen der hohen Anfälligkeit des Meßverfahrens gegenüber Hämolyse wurde mit Frischblut gearbeitet. Sämtliche Proben waren absolut hämolysefrei (optische Prüfung an der dicken Schicht, 5 cm). Die zugemischten Kontrollen (µg(ml) wurden wie folgt wiedergefunden (Dialyse-, Perfusions- und Filtrationsversuche):

n	11	18	9
zugemischt	5,00	1,00	0,20
gefunden	5,02	1,01	0,19
	± 0,15	± 0,06	± 0,01

Damit sind Präzision und Richtigkeit der Werte hinreichend gewährleistet.

3.3.1 Hämodialyse bei Glibenclamid

Die Meßwerte sind in den Tabellen 17 und 18 sowie in Abbildung 16 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen waren 5,8 µg/ml (HK) bzw. 0,72 µg/ml /NK), passend zu den vorausgegangenen arteriellen und venösen Meßwerten.

3.3.2 Hämoperfusion bei Glibenclamid

Die Ergebnisse finden sich in den Tabellen 19 und 20 sowie in Abbildung 17. Die Endpoolkonzentrationen lagen mit 5,3 µg/ml (HK) und 0,64 µg/ml (NK) hinreichend dicht bei den vorausgegangenen arteriellen Konzentrationen.

3.3.3 Hämofiltration bei Glibenclamid

Die Meßwerte sind in den Tabellen 21 und 22 sowie in Abbildung 18 dargestellt. Die Blut-Endpoolkonzentrationen sind mit 3,4 µg/ml (HK) und 0,37 µg/ml (NK) dicht bei den vorausgegangenen arteriellen Werten. Die Hämofiltratwerte einschließlich der Filtrat-Endpoolkonzentrationen sind mit Werten von 0,01 bzw. 0,02 µg/ml sämtlich sinnlos, auch bei mehrfacher Messung ließ sich Glibenclamid nicht in den tatsächlich entfernten Mengen messen. Dies ist auf Meßprobleme im fast proteinfreien Medium zurückzuführen.

3.3.4 Plasmafiltration bei Glibenclamid

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 23 und 24 sowie in Abbildung 19 dargestellt. Sowohl die Blut-Endpoolkonzentrationen mit 2,4 µg/ml (HK) und 0,34 µg/ml (NK) als auch die Filtrat-Endpoolkonzentrationen mit 2,3 µg/ml (HK) und 0,17 µg/ml (NK) sind deutlich zu niedrig ausgefallen.
Letzteres ist sicher durch das sichtbare wash-in zu Beginn des Versuchs bedingt, ersteres vermutlich durch langsamen Abschluß-Spülvorgang. Beide Artefakte sind Folge der Bemühung um absolute Vermeidung von Hämolyse (s.Methoden 2.4.2).

3.4 Meßergebnisse bei Nomifensin

Nur bei den späten Proben der beiden länger dauernden Verfahren Hämodialyse und Hämoperfusion trat geringe Hämolyse auf.

3.4.1 Hämodialyse bei Nomifensin

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 25 und 26 sowie in Abbildung 20 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen waren 0,9 µg/ml /HK) und 0,4 µg/ml (NK). Während der Wert für die niedrige Konzentration zum vorausgegangenen arteriellen Wert paßt, ist der Wert für die hohe Konzentration etwas zu niedrig ausgefallen. Der Grund liegt in einer Verzögerung zwischen der letzten arteriellen Abnahme und dem Leeren des Systems, so daß noch ca. fünf Minuten weiter dialysiert wurde.

3.4.2 Hämoperfusion bei Nomifensin

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 27 und 28 sowie in Abbildung 21 wiedergegeben. Die Endpoolkonzentrationen sowie auch die später liegenden arteriellen und venösen Konzentrationen sind Null.
Da bei der niedrigen Konzentration bei Arterie und Vene nur je drei von Null verschiedene Meßwerte vorlagen, schien eine statistische Berechnung nicht sinnvoll.

3.4.3 Hämofiltration bei Nomifensin

Die Tabellen 29 und 30 sowie die Abbildung 22 zeigen die Meßergebnisse und die Berechnungen. Die Blut-Endpoolkonzentrationen waren 36,2 µg/ml (HK) bzw. 1,1 µg/Ml (NK). Die Filtrat-Endpoolkonzentrationen zeigen mit 19,8 µg/ml (HK) und 0,8 µg/ml (NK) beide einen leichten wash-in-Effekt.

3.4.4 Plasmafiltration bei Nomifensin

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 31 und 32 sowie in Abbildung 23 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen betrugen für Blut 21,4 µg/ml (HK) bzw. 0,8 1g/ml (NK) sowie für Filtrat 15,3 µg/ml (HK) bzw. 0,6 µg/ml (NK). Diese Werte passen zum regelrechten Versuchsablauf.

3.5 Meßergebnisse bei Metamizol

Alle gemessenen 4-Methylamidopyrin-Werte wurden wieder auf Metamizol zurückgerechnet. Bei den ersten Meßserien war Hämolyse aufgetreten, die die Stabilität der Proben und die Genauigkeit der Messung stark beeinträchtigte. Deshalb wurden die Versuche an Frischblut wiederholt, gleichzeitig die Dauer der beiden Filtrationsverfahren von 15 auf 30 Minuten erhöht. Es trat keine Hämolyse mehr auf.

Die zugemischten Kontrollen (µg/ml) wurden wie folgt wiedergefunden (Dialyse-, Perfusions- und Filtrationsversuche):

n	8	10	2	9	2	7	5
zugemischt	500	100,0	50,0	20,0	10,0	5,0	2,0
gefunden	487	96,5	51,5	19,9	10,6	5,0	2,0
	± 15	± 4,5	± 0,1	± 1,4	± 0,4	± 0,6	± 0,1

Damit sind Präzision und Richtigkeit der Werte hinreichend gewährleistet.

3.5.1 Hämodialyse bei Metamizol

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 33 und 34 sowie in Abbildung 24 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen sind bei beiden Versuchen Null.
Nur bei den Kontrollpools und den Venen ergaben sich genügend Daten für statistische Berechnungen.

3.5.2 Hämoperfusion bei Metamizol

Die Tabellen 35 und 36 sowie die Abbildung 25 stellen die Meßergebnisse dar. Bei beiden Versuchen sind die Endpoolkonzentrationen Null. Bei der niedrigen Konzentration ergeben sich bei Arterie und Vene nur je drei von Null verschiedene Meßwerte, so daß eine statistische Berechnung nicht sinnvoll ist.

3.5.3 Hämofiltration bei Metamizol

Die Ergebnisse finden sich in den Tabellen 37 und 38 sowie in Abbildung 26. Die Endpoolkonzentrationen betragen für Blut 60,6 µg/ml (HK) bzw. 8,6 µg/ml (NK) sowie für Filtrat 98,6 µg/ml (HK) bzw. 22,9 µg/ml (NK). Die Blutwerte sind niedrig, was auf vorsichtigen hämolysefreien Abschluß zurückzuführen ist.
Da durch die Zeitverlängerung auf 30 Minuten ein vierter Wert für den Kontrollpool vorliegt, kann die Signifikanz für jeweils sechs Paare berechnet werden.

3.5.4 Plasmafiltration bei Metamizol

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 39 und 40 sowie in Abbildung 27 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen sind für Blut 59,2 µg/ml (HK) bzw. 7,2 µg/ml (NK) sowie für Filtrat 145 µg/ml (HK) bzw. 27,2 µg/ml (NK). Beide Wertepaare sind niedrig, was auf vorsichtigen und damit langsamen hämolysefreien Abschluß mit reichlicher Spülung zurückzuführen ist.
Da durch die Zeitverlängerung auf 30 Minuten ein vierter Wert für den Kontrollpool vorliegt, kann die Signifikanz für jeweils sechs Paare berechnet werden.

3.6 Meßergebnisse von Isoxepac (HP 549)

Die Proben waren hämolysefrei und entgegen dem ursprünglichen Meßwertbericht vollständig.

3.6.1 Hämodialyse bei Isoxepac (HP 549)

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 41 und 42 sowie in Abbildung 28 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen waren 325 µg/ml (HK) bzw. 52,9 µg/ml (NK). Beide Werte liegen dicht bei den vorausgegangenen arteriellen Konzentrationen und bestätigen damit die Richtigkeit dieser Werte.

3.6.2 Hämoperfusion bei Isoxepac (HP 549)

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 43 und 44 sowie in

Abbildung 29 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen waren 76 µg/ml /HK) und 17,1 µg/ml (NK), beide Werte hinreichend dicht bei den vorausgegangenen arteriellen Konzentrationen.

3.6.3 Hämofiltration bei Isoxepac (HP 549)

Die Tabellen 45 und 46 sowie die Abbildung 30 zeigen die Ergebnisse der Hämofiltration. Bei der hohen Konzentration lag der Wert im Blut-Endpool mit 306 µg/ml über den vorausgegangenen arteriellen Werten; bei der niedrigen Konzentration paßte der Wert im Blut-Endpool mit 42,9 µg/ml in die Meßreihe. Die Filtrat-Endpoolkonzentrationen waren mit 12,8 µg/ml (HK) und 0,6 µg/ml (NK) eher niedrig.

3.6.4 Plasmafiltration bei Isoxepac (HP 549)

Meßwerte und Berechnungen sind in den Tabellen 47 und 48 sowie in Abbildung 31 dargestellt. Die Blut-Endpoolkonzentrationen sind mit 187 µg/ml (HK) und 22,5 µg/ml (NK) etwas niedriger als die letzten arteriellen Werte, die Filtrat-Endpoolkonzentrationen liegen mit 165 µg/ml (HK) und 25,5 µg/ml (NK) regelrecht.

3.7 Meßergebnisse von Procainamid(Novocamid®)

Die Proben waren hämolysefrei und vollständig. Die zugemischten Kontrollen (µgZml) wurden wie folgt wiedergefun-

den (Dialyse-, Perfusions- und Filtrationsversuche):

n	3	16	17
zugemischt	500	50,0	5,0
gefunden	509	50,6	5,3
	± 19	± 3,3	± 0,6

Damit sind Präzision und Richtigkeit der Werte hinreichend gewährleistet.

3,7.1 Hämodialyse bei Procainamid (Novocamid®)

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 49 und 50 sowie in Abbildung 32 dargestellt. Die Endpoolkonzentrationen liegen mit 2,5 µg/ml (HK) und 0,5 µg/ml (NK) noch deutlich unter den vorausgegangenen arteriellen Werten, was aber bei der rasanten Elimination nicht gegen korrekten Versuchsablauf und Probenentnahme spricht.

3.7.2 Hämoperfusion bei Procainamid (Novocamid®)

Die Tabellen 51 und 52 sowie Abbildung 33 zeigen die Meßergebnisse. Die Endpoolkonzentrationen sind 0,4 µg/ml (HK) und 0 µg/ml (NK). Das Wiederauftreten einer minimalen Aktivität im Endpool der hohen Konzentration reflektiert wohl den Spülvorgang bei der Leerung des Systems. Bei der niedrigen Konzentration ergaben sich bei der Arterie nur noch drei von Null verschiedene Meßwerte, so daß eine sinnvolle Signifikanzrechnung nicht mehr möglich war.

3.7.3 Hämofiltration bei Procainamid (Novocamid®)

Die Meßergebnisse finden sich in den Tabellen 53 und 54 sowie in Abbildung 34. Die Blut-Endpoolkonzentrationen waren mit 67,5 µg/ml (HK) und 7,1 µg/ml (NK) deutlich unter den vorausgegangenen arteriellen Entnahmen. Die Filtrat-Endpoolkonzentration der HK war mit 152 µg/ml eher hoch, die der NK mit 11,8 µg/ml eher niedrig.

3.7.4 Plasmafiltration bei Procainamid (Novocamid®)

Die Meßergebnisse sind in den Tabellen 55 und 56 sowie in Abbildung 35 dargestellt. Die Blut-Endpoolkonzentrationen liegen mit 93,5 µg/ml (HK) und 10,0 µg/ml (NK) noch ausreichend dicht bei den vorausgegangenen Werten. Die Filtrat-Endpoolkonzentrationen sind mit 198 µg/ml(HK) und 12,1 µg/ml (NK) eher etwas niedrig.

4 Diskussion

4.0 Allgemeines zur klinischen Beurteilung der vorliegenden Untersuchungen

Gemäß dem Versuchsansatz ist aufgrund der vorliegenden Daten eine Aussage über die Elimination der untersuchten Substanzen a u s d e m B l u t möglich, in der klinischen Situation kann jedoch die Anwendbarkeit durch diverse, komplizierende Faktoren erschwert sein. Zum Beispiel:

1. Große Verteilungsräume,
2. langsamer Transfer zwischen Kompartimenten
3. andauernde Rezeptorbindung und damit forgesetzte Wirkung trotz niedriger Blutspiegel
4. Metabolisierung zu wirksamen Derivaten mit anderem Verhalten gegenüber dem Eliminationsverfahren.

Eindeutige theoretische Aussagen wären also nur bei sicherer Kenntnis a l l e r bestimmenden Systemanteile möglich: eine Situation, die nicht einmal bei schon sehr lange bekannten, häufig eingesetzten und sehr toxischen Drogen wie den Digitalisglykosiden vorliegt.

Das Bild könnte durch sorgfältige Untersuchungen bei Intoxikationsfällen genauer werden; diese Chance wird jedoch nach den bisher vorliegenden Erfahren mit anderen Substanzen nur wenig genutzt (83).

Zum Problem der Detoxifikation ergeben sich also folgende Sätze zur Interpretation:

1) Wenn ein Verfahren die Substanz aus dem Blut effektiv entfernt, kann es eventuell im Vergiftungsfalle sinnvoll einsetzbar sein.

2) Wenn ein Verfahren die Substanz aus dem Blut n i c h t effektiv entfernt, ist es im Vergiftungsfalle von vornherein sinnlos, es einzusetzen.

Entsprechend gilt für das Problem der Nachdosierung therapeutisch gegebener Substanzen im Falle der Anwendung eines der Blutreinigungsverfahren:

1a) Wenn ein Verfahren die Substanz aus dem Blut entfernt, müssen Messungen beziehungsweise klinische Beobachtungen durchgeführt werden mit der Fragestellung, ob das Medikament nachdosiert werden muß.

2a) Wenn ein Verfahren die Substanz aus dem Blut nicht effektiv entfernt, ist Nachdosieren unnötig.

Die obigen Sätze mögen trivial anmuten; dies ist jedoch in erster Linie für die beiden Umkehrsätze wahr. Das Irrtumspotential bei Nichtbeachtung der Sätze ist hoch und für Satz 1a) auch gefährlich. Bei symptomatisch nicht beherrschbaren, lebensgefährlichen Intoxikationen dürfte im Zweifelsfalle der Einsatz bei Entfernbarkeit aus dem Blut gerechtfertigt sein, insbesondere, wenn die körpereigenen Entgiftungssysteme Nieren und Leber kompromitiert sind. Ein direkter Vergleich der Effizienzen findet sich in Tabelle 57, die die Halbwertszeiten im arteriellen Blut angibt. Auf die Angabe von Clearance-Werten wurde in dieser Tabelle verzichtet, da meines Erachtens dadurch nur eine Allgemeingültigkeit vorgetäuscht werden könnte, die diese Methode nicht liefert.

Soweit die Halbwertszeiten mangels statistisch ausreichender Daten nicht nach der unter 2.5 angegebenen Methode ermittelt werden konnten, wurden sie graphisch bestimmt. Sie sind in der Tabelle 57 in Klammern dargestellt.

4.1 Die Wertigkeit der Verfahren

4.1.1 Die Wertigkeit der Hämodialyse (Abb.36 und 37)

Die Hämodialyse ist inzwischen nach jahrzehntelangem Routineeinsatz als sicher zu handhabende Methode etabliert (21). Die vorliegenden Daten dokumentieren,wie schon zahlreiche Voruntersuchungen, die Eliminationsleistung bei charakteristischen Substanzen. Typisch ist zum Beispiel der Gegensatz Glibenclamid/Metamizol: das fast nicht wasserlösliche Glibenclamid zeigt praktisch keine Elimination bei HD,während das sehr gut wasserlösliche Metamizol sehr effektiv dialysiert wird. Bei der Molekülgröße der hier geprüften Substanzen stellen die Wasserlöslichkeit und - in geringerem Maße - die Eiweißbindung die Determinanten der Dialysierbarkeit dar.

Die gute Obereinstimmung der Kurvenscharen bei hoher und niedriger Ausgangskonzentration beweisen die Zuverlässigkeit der Daten. Es zeigt sich eine Dichotomie in die Gruppen Glibenclamid/Penbutolol/Isoxepac (HP 549) mit sehr flacher Eliminationskurve und die übrigen Substanzen mit beachtlichem Eliminationsgefälle.

Wegen der sicheren Handhabung ist im Intoxikationsfall die Hämodialyse der Hämoperfusion und der Plasmafiltration vorzuziehen, wenn sich mit ihr noch ausreichende Eliminationsgeschwindigkeiten erzielen lassen.

4.1.2 Die Wertigkeit der Hämoperfusion (Abb.38 und 39)

Die Erfahrungen mit der Hämoperfusion lassen auch dieses Verfahren als Routinemethode erscheinen (10). Im Vergleich zur Hämodialyse muß jedoch berücksichtigt werden, daß

aufgrund unterschiedlicher Sorbentien und Beschichtungen eine sehr viel größere Heterogenität der Methode an sich vorgegeben ist. Im vorliegenden Falle wurde die Absorption an mit Cellulose beschichteter Aktivkohle geprüft, die prinzipiell ähnliche Ergebnisse wie die Hämodialyse erbrachte, allerdings mit durchgehend schnelleren Eliminationen. Trotzdem ist ein Einsatz bei den drei Problemsubstanzen Glibenclamid, Penbutolol und Isoxepac nicht sinnvoll, weil kein deutlicher Beitrag zur Entgiftung zu erwarten ist. Die Korrespondenz zwischen der hohen und der niedrigen Konzentration beweist die Güte der gewonnenen Daten.

4.1.3 Die Wertigkeit der Hämofiltration (Abb.40 und 41)

Die Einsatzfähigkeit der Hämofiltration als alternatives Verfahren zur Behandlung der Urämie ist dokumentiert (22, 74). Ein prinzipieller Unterschied liegt in dem sehr viel höheren cut-off der Membranen (5000 Dalton) im Vergleich zur Hämodialyse (> 1000 Dalton). Andererseits definiert der konvektive Stofftransport wie bei der Plasmafiltration die maximale mögliche Leistung. In den vorliegenden Untersuchungen hebt sich die Hämofiltration insbesondere in zweierlei Hinsicht von der Hämodialyse und der Hämoperfusion ab:

1. Nomifensin wird deutlich langsamer eliminiert
2. Glibenclamid wird - zwar nicht rapide - aber doch so beachtlich eliminiert, daß bei Intoxikationen ein therapeutischer Einsatz in Form von hoch volumigen und eventuell wiederholten Hämofiltrationen angebracht erscheint.

Ansonsten liegt das Anwendungsgebiet wohl eher bei Substanzen mit höherem Molekulargewicht als dem der hier geprüften Stoffen, sofern keine starke Eiweißbindung vorliegt.

Bis auf die auffällig niedrige Elimination des Nomifensins bei der hohen Konzentration liegt befriedigende Übereinstimmung zwischen den Kurvenscharen vor.

4.1.4 Die Wertigkeit der Plasmafiltration (Abb.42 und 43)

Obwohl die Plasmaphorese schon seit 70 Jahren beschrieben ist (2), ist der breitere klinische Einsatz erst in den letzten acht Jahren erfolgt (11). Der Gebrauch von plasmafiltrierenden Membranen ist seit 1978 erprobt worden, es handelt sich also keineswegs um ein so probates Verfahren wie Hämodialyse, Hämoperfusion und Hämofiltration.

Vorausgesetzt, daß eine Substanz sich überhaupt im Blutplasma befindet, ist es sicher, daß eine Elimination etwa proportional der Filtrationsrate erfolgt. Insofern handelt es sich um die zuverlässigste, wenn auch nicht schnellste Eliminationsmethode. Abgesehen von wirtschaftlichen Gesichtspunkten (die Filtrationsmodulen und das Ersatzplasma sind sehr teuer), besteht das Problem darin, daß bei diesem Verfahren in sehr aggressiver Weise in die Proteinhomöostase eingegriffen wird. Die Erfahrungen mit hochvolumigen Austauschen sind noch gering, und die theoretischen Risiken von Proteinersatzstoffen sind sehr hoch zu veranschlagen.

Wie zu erwarten, liegen die Kurvenscharen hier dichter beisammen als bei den anderen Verfahren. Penbutolol zeigt eine Anomalität (v.i.), die eventuell auf erythrozytäre Bindung zurückzuführen ist. Die extrem hohe Eliminationsgeschwindigkeit von Cefotaxim bei der hohen Konzentration kann mit der Konvektion des filtrierten Plasmas alleine nicht erklärt werden, wahrscheinlich spielen unspezifische Adsorptionseffekte dabei eine Rolle.

4.2 Das Eliminationsverhalten der Substanzen

4.2.1 Verhalten von Penbutolol (Abb.8 bis 11, Tab.1 bis 8 und Tab.57)

Sowohl bei HD und HP als auch bei der HF zeigt Penbutolol ein charakteristisches Phänomen: während sich die hohen Konzentrationen mit mäßiger Geschwindigkeit senken lassen, stagnieren bei den niedrigeren Konzentrationen die arteriellen Werte. Dies läßt darauf schließen, daß bei hohen Konzentrationen freies, eliminierbares Penbutolol vorliegt, weil die Kapazität der unspezifischen Rezeptorenbindung überschritten ist. Bei der HP ist allerdings noch eine weitergehende, wenn auch recht langsame Extraktion nachweisbar.

Bei der HF findet sich überdies eine Abnormalität, die bei keiner anderen Substanz vorgelegen hat und die möglicherweise als technischer Fehler gedeutet werden muß, vielleicht aber auch zur Erklärung einiger Phänomene dient:

Die venösen HF-Proben liegen durchgehend mit ihren Konzentrationen höher als die arteriellen HF-Proben. Die Erklärung, daß die beiden Abnahmepunkte oder die Probensets verwechselt worden sein können, ist falsch, da die Blut-Endpoolkonzentrationen zu den letzten arteriellen Werten passen und nicht zu den venösen. Bliebe die Möglichkeit, daß die Entnahmen im venösen Schenkel von der Resubstitution des abgepreßten Filtrats erfolgt wären. Dies würde zu dem Befund, entsprechend hohe Eiweißbindungen vorausgesetzt, passen. Es erklärt jedoch nicht, warum die Plasmafiltration hier mit den Halbwertszeiten 19 und 27 Minuten bedeutend ineffektiver ist als bei allen anderen Substanzen. Bei hoher Verteilung in oder Bindung an die Erythrozyten wäre der Plasmafiltrationsbefund logisch und die venösen Konzentrationen wären als vorübergehende Lösung aus dieser Präferenzbindung denkbar.

Eine Klärung dieses Problems wäre nur durch entsprechende Versuche möglich und ist im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht sinnvoll.

Da im Intoxikationsfall gewöhnlich eine befriedigende Therapie mit ß-Sympathikomimetika ausreicht, stellt sich das Problem der Detoxikation mit extrakorporalem Kreislauf wahrscheinlich nicht. Sollte diese Notwendigkeit jedoch beim Versagen beider Entgiftungsorgane einmal auftreten, kann nach Abbau der exzessiv hohen Konzentrationen nur die Plasmafiltration noch eine schnelle weitere Elimination leisten, die Hämoperfusion ist zwar auch noch wirksam, aber recht langsam.

Bei den sehr geringen Eliminationen und therapeutischen Konzentrationsbereichen erübrigt sich die Dosisanpassung beziehungsweise das Nachdosieren wohl in allen Fällen.

Propranolol, Practolol und Pindolol bei Hämodialyse sind in der Literatur beschrieben worden (36, 58, 67). Eine Übertragung von Befunden ist jedoch bei den erheblichen chemischen und physiko-chemischen Differenzen nicht möglich.

4.2.2 Verhalten von Cefotaxim (Abb.12 bis 15, Tab.9 bis 16 und Tab.57)

Cefotaxim wird bei allen vier Verfahren schnell entfernt, die höchste Leistung zeigt die Hämoperfusion, bei der schon zum Zeitpunkt 45 Minuten keine Substanz mehr nachweisbar war. Der Intoxikationsfall ist ohne Interesse (s.auch 2.3.2) außer im hypothetischen Fall von idiosynkratischen toxischen Reaktionen, sofern sie nicht zum allergischen Soforttyp gehören.

Bei HD, HP und HF muß nachdosiert werden und zwar bei HP und HF sicher mit der vollen Einzeldosis, bei HD je nach der Behandlungsdauer. Bei einem normgewichtigen Patienten sollte oberhalb drei Stunden HD mit den hier vorausgesetzten Modalitäten mindestens die halbe Einzeldosis gegeben werden. Im Falle der Plasmafiltration müßte sich die Nachdosierung nach dem ausgetauschten Plasmavolumen richten.

Das Verhalten einiger Cephalosporine, zum Beispiel Cefoxitin (25), Cephaloridin (5) und Cephamandol (54) ist in der Literatur beschrieben worden. Auch über Cefotaxim liegen schon Informationen vor (84).

KELLER, OFFERMANN und LODE (49) haben die Angaben aus der Literatur zusammengestellt. Unter der Voraussetzung eines einzigen Kompartiments wurden Schätzungen der Eliminationskinetik bei HD vorgenommen und daraus Dosierungsrichtlinien abgeleitet.

4.2.3 Verhalten von Glibenclamid (Abb.16 bis 19, Tab.17 bis 24 und Tab.57)

Glibenclamid wird bei der Hämodialyse und der Hämoperfusion nicht nennenswert eliminiert. Bei der Hämofiltration liegt eine beachtliche Elimination vor, das Meßergebnis im Filtrat ist unter 3.3.3 erörtert worden. Die Plasmafiltration entfernt Glibenclamid mit typischer Kinetik, eine Bindung an die erythrozytäre Phase scheint nicht vorzuliegen.

Im Intoxikationsfall bietet sich also die ausgiebige Hämofiltration als schonendes Routineverfahren an, der Effek-

tivitätsgewinn durch die Plasmafiltration reicht nicht aus, um das aufwendige und eingreifende Verfahren zu rechtfertigen. Ob bei der Hämofiltration nachdosiert werden muß, sollte nach klinischen Gesichtspunkten entschieden werden, bei Abschätzung der quantitativen Verhältnisse scheint dies eher gerechtfertigt als bei Berücksichtigung der klinischen Einsatzbedingungen.

Untersuchungen zur Dialysierbarkeit von Sulfonylharnstoffen sind bisher nur spärlich publiziert (32, 78) und tragen aufgrund der wesentlichen Substanzunterschiede kaum zur Beurteilung bei.

4.2.4 Verhalten von Nomifensin (Abb.20 bis 23, Tab. 25 bis 32 und Tab.57)

Nomifensin wird bei allen vier untersuchten Verfahren eliminiert. Die Hämodialyse, die Hämofiltration und die Plasmafiltration bewirken die zügige Entfernung der Substanz aus dem Blut, so daß bei HD und HF eventuell nachdosiert werden muß.

Für den Intoxikationsfall bietet sich die Hämoperfusion an, die im Blutkompartiment eine rapide Entgiftung bewirkt und damit auch die Möglichkeit bietet, tiefere Kompartimente beschleunigt zu mobilisieren. Die Toxikologie und das Eliminationsverhalten diverser Antidepressiva ist stark beforscht worden (Literatur in 83), Nomifensin selbst war jedoch bisher noch nicht systematisch untersucht.

Für die klassischen trizyklischen Antidepressiva wie Imipramin, Amitryptilin und Doxepin ist eine klinisch relevante Kardiotoxizität nachgewiesen (72). Angeblich hat

Nomifensin keine solchen Eigenschaften; bei Meerschweinchen traten jedoch präfinal Störungen der Erregungsleitung des Herzens auf, so daß zum Beispiel beim vergiftungsbedingten Mehrorganversagen auf die Behandlungsmöglichkeit mit Hämoperfusion nicht verzichtet werden sollte.

4.2.5 Verhalten von Metamizol (Abb.24 bis 27, Tab.33 bis 40 und Tab.57)

Diese sehr gut wasserlösliche Substanz wird mit allen Methoden zügig entfernt, besonders schnell jedoch mit der Hämodialyse (t 1/2:6 Min.) und Hämoperfusion (t 1/2: 3 Min.).

Im Falle der schweren Intoxikation dürfte im allgemeinen die Hämodialyse eine ausreichende Entgiftung ermöglichen. Sollten Kreislaufversagen und Ausfall von weiteren Organfunktionen auf extreme Intoxikation hinweisen, garantiert die Hämoperfusion die rapide Elimination aus dem Blutkompartiment.

Bei der Hämodialyse und der Hämofiltration ist mit einem verfrühten Nachlassen der Wirkung von Metamizol zu rechnen. Wenn die Droge während der Behandlung oral gegeben wird, ist bei der Hämodialyse ein wirksamer Blutspiegel nicht zu erwarten.

Obwohl Metamizol zu den Pyrazol-Derivaten mit breiter Anwendung in den letzten 50 Jahren gehört, ist der Intoxikationsfall im Gegensatz zu Phenylbutazon oder Oxyphenazon eher selten eingetreten. Das größte Risiko besteht im pädiatrischen Bereich in Form von akzidentellen Ingestionen (63).

4.2.6 Verhalten von Isoxepac (HP 549) (Abb.28 bis 31, Tab.41 bis 48 und Tab.57)

Bei der Hämodialyse läßt sich eine relevante Elimination nachweisen, die Halbwertszeit ist im Bereich von 100 Minuten. Damit entfällt der Einsatz bei Intoxikationen sowie die Notwendigkeit, eine Zusatzdosis zu geben.

Die Hämofiltration von Isoxepac ist ebenfalls gering. Die Halbwertszeit ist zwar nur etwa halb so groß wie die bei Hämodialyse, stellt aber immer noch keine relevante Elimination dar.

Bei der Hämoperfusion ist eine beständige Elimination nachweisbar mit einer Halbwertszeit von ca. 1/2 Stunde. Damit ließe sich bei sehr langdauernder Anwendung eine geringfügige Entgiftung erzielen.

Eine zügige Elimination ist mit der Plasmafiltration erreichbar, die jedoch wegen der extraplasmatischen Verteilung häufig wiederholt werden müßte.

Außer der vorliegenden Arbeit sind weitere Untersuchungen zur Elimination mit extrakorporalen Methoden nicht bekannt.

4.2.7 Verhalten von Procainamid (Novocamid®)(Abb.32 bis 35, Tab.49 bis 57)

Es ergibt sich beim Procainamid ein dem Cefotaxim und dem Metamizol sehr ähnliches Bild mit schneller Elimination unter allen vier Verfahren, die damit auch sämtlich für die Detoxifikation wie auch für die Nachdosierung (49) in Frage kommen (Ausnahme: keine Nachdosierung bei einmaliger

Plasmafiltration mit kleiner Austauschmenge).

Die hervorragende Stellung nimmt auch hier wieder die Hämoperfusion ein, die bei beiden Konzentrationen in der Lage ist, die Hälfte des Procainamids aus einem Liter Blut binnen drei Minuten zu entfernen, so daß in jedem Falle schnell ein hoher Gradient zwischen intravasalem Procainamid und anderen Kompartimenten hergestellt werden kann.

Bei ausreichender Oberdosierung, zum Beispiel in suizidaler Absicht, teilt Procainamid die durchaus bedrohlichen Eigenschaften anderer Antiarrhythmika: Entwicklung von Blockbildern und negative Inotropie bis zum kardiogenen Schock. Dieser Intoxikationsfall ist also relevant und schnellste Entgiftung geboten.

Die hier gemessenen Ergebnisse stimmen für die Hämodialyse (6, 17) mit den in der Literatur vorliegenden Befunden überein.

5 Zusammenfassung

In der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts sind extrakorporale Behandlungs- und Entgiftungsverfahren praktikabel geworden. Derzeit einsetzbar sind Hämodialyse, Hämoperfusion, Hämofiltration und Plasmafiltration/Plasmapherese.

Die Untersuchung von therapeutisch und toxikologisch relevanten Substanzen beziehungsweise Substanzgruppen ist erforderlich, um die Einsatzmöglichkeit bei Vergiftungen zu ermitteln und um festzustellen, ob ein Medikament nach Behandlung mit einem der vier Verfahren nachdosiert werden muß.

In der vorliegenden Arbeit werden Penbutolol, Cefotaxim, Glibenclamid, Nomifensin, Metamizol, Isoxepac und Procainamid in jeweils zwei Konzentrationen in Blutkonserven (je 1 Liter) den obigen Verfahren unterworfen. Es lassen sich folgende Gesichtspunkte hervorheben:

a) Wie bekannt,ist für die D i a l y s i e r b a r k e i t bei hinreichend kleinen Molekülen die Wasserlöslichkeit entscheidend (siehe Metamizol und Procainamid versus Penbutolol und Isoxepac).

b) Die P l a s m a f i l t r a t i o n bringt bei allen Substanzen eine signifikante Elimination aus dem Plasmakompartiment, leidet jedoch in der Praxis darunter, daß sie nicht beliebig lange durchgeführt werden kann.

c) Die H ä m o f i l t r a t i o n verhält sich ähnlich wie die Hämodialyse, jedoch kann nicht durchgehend analog geschlossen werden (siehe die überraschend

gute Elimination von Glibenclamid). Prinzipiell können größere Moleküle als bei der Hämodialyse entfernt werden, was jedoch hier nicht untersucht wurde.

d) Die Hämoperfusion über Kohle führt bei den meisten Substanzen zur zügigen, teils auch rapiden (Provainamid/Metamizol) Elimination, kann jedoch auch völlig unwirksam sein (Glibenclamid). Eine sichere Vorhersage aus den Moleküleigenschaften ist nicht möglich.

e) Für Vergiftungsfälle läßt sich aus Tabelle 58 schnell entnehmen, ob Substanz aus dem Blutkompartiment entfernt werden kann.

f) Das Verhalten gegenüber den extrakorporalen Blutreinigungsverfahren sollte zu den pharmakologisch-toxikologischen Grunddaten jedes Pharmakons und Haushaltsgiftes gehören.

6 Literatur

1. ABEL,J.J., L.G.ROWNTREE, B.B.TURNER
On the removal of diffusable substances from the circulating blood by means of dialysis.
Trans.Ass.Am.Physicians 28: 51, 1913

2. ABEL,J.J., L.G.ROWNTREE, B.B.TURNER
Plasma removal with return of corpuscles (plasmaphaeresis).
J.Pharmacol.exp.Ther. 5:625, 1913-1914

3. ADAMS,W.S., W.H.BLAHD, S.H.BASSET
A method of human plasmapheresis.
Proc.soc.exp.Biol. and Med. 80 :377, 1952

4. ANDERSON,R.J., J.G.GAMBERTOGLIO, R.W.SCHRIER
Clinical use of drugs in renal failure.
Charles C.Thomas Publisher, Springfield/Illinois, 1976

5. APPEL,G.B., H.C.NEU, M.F.PARRY, M.J.GOLDBERGER, G.B.JACOB
Pharmacokinetics of cefamandole in the presence of renal failure and in patients undergoing hemodialysis.
Antimicrob.Agents Chemother. 10: 623, 1976

6. ATKINSON,A.J., F.A.KRUMLOVSKY, C.M.HUANG, F.Del GRECO
Hemodialysis for severe procainamide toxicity - clinical and pharmacokinetic observations.
Clin.Pharmacol. Ther. 20: 585, 1976

7. BENET,L.Z., L.B.SHEINER

Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data
In: Goodman and Gilman: The pharmalogical basis of therapeutics. 6th edition, New York, 1980, 1726

8. BENNET,W.M., R.S.MUTHER, R.A.PARKER, P.FEIG, G.MORRISON, T.A.GOLPER, I.SINGER

Drug therapy in renal failure: Dosing guidelines for adults.
Ann.int.Med. 93: 62-89 und 286-325, 1980

9. BIGGER,J.T., B.F.HOFFMAN

Antiarrhythmics drugs.
In: Goodman and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics.
6th edition, New York, 1980, 761

10. BONOMINI,V., T.M.S.CHANG (eds.):

Hemoperfusion. Contributions to nephrology.
Vol.29, 1982

11. BORBERG,H., P.REUTER (eds.):

Plasma exchange therapy.
International Symposion Wiesbaden
Thieme, Stuttgart 1981

12. CANESSA,I., S.VALIENTE, A.ARTEGA, M.GARCIA de los RIOS, I.MELLA, E.FERRAR

In: HB 419, Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. 27.-29.Januar 1969.
Frankfurt/Main: Hoechst AG, Mannheim:Boehringer GmbH, 1969, 87-88

13. CASTINO,F., K.SCHEUCHER, P.S.MALCHESKY, I.KOSHINO, Y.NOSE

Microemboli-free blood detoxification utilizing plasma filtration.
Trans.Am.soc.artif.intern.Organs 22: 637, 1976

14. CHABBERT,Y.A., A.LUTZ

HR 756, the syn isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. Antimicrob. Agents and Chemother. 14: 749-754, 1978

15. CHANG,T.M.S.(ed.):

Artificial kidney, artificial liver and artificial cells.
Plenum Publisher, New York 1978

16. CHRIST,O., H.M.KELLNER, G.ROSS, W.RUPP, A.SCHWARZ

Biopharmazeutische und pharmakokinetische Untersuchungen nach Gabe von Metamizol-^{14}C an Ratte, Hund und Mensch.
Arzneimittelforsch/Drug Res. 23: 1760, 1973 et op.cit.

17. CHRISTOPHER, T.G., A.D.BLAIR, A.W.FORREY, R.CUTLER

Hemodialyzer clearance of Gentamicin, Kanamicin, Tobramycin, Amikacin, Ethambutol, Procainamide and Flucytosine with a technique for planning therapy.
Pharmacokinetics Biopharmaceutics 4: 141, 1976

18. CROW,E., F.A.DAVIS, N.W.MAXFIELD

Statistics Manual.
Dover Publications, Inc., New York, 1957

19. DAVIDSON,M., A.A.G.LEWIS, R.R.de MOWBRAY

Glibenclamide.
Postgrad.med.J. 46: 70-77, 1970

20. DREISBACH,R.H.

Handbook of Poisoning.
Tenth Edition.
Lange Medical Publications, Los Alto s.
California, 1980

21. DRUKKER,W., F.M.PARSONS, J.F.MAHER (eds.):
Replacement of renal function by dialysis.
Marinus Nijhoff Medical Division,
Den Haag-Boston-London, 1978

22. Editorial:
Haemofiltration.
Lancet No.8335, 1196, I, 1983

23. FEDERMAN,J., R.E.VLIETSTRA
Series on pharmacology in practices: 2.Anti-arrhythmis drug therapy.
Mayo Clin.Proc. 54: 531, 1979

24. FU, K.P., H.C.NEU
Beta-lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin, compared to that of Cefuroxime and Cefoxitin.
Antimicrob.Agents and Chemother. 14: 322, 1978

25. GARCIA,M.J., A.DOMINGUEZ-GIL, J.M.TABERNERO, A.BONDIA-ROMAN
Pharmacokinetics of cefoxitin in patients undergoing hemodialysis.
Int.J.Pharm.Biopharm. 17: 366, 1979

26. GIANNINI,A.J., A.E.SLABY
Handbook of overdose and detoxification emergencies.
Medical Examination Publishing, New York, 1983

27. GIBSON,T.P., E.MATUSIK, L.E.NELSON, W.A.BRIGGS
Artificial kidneys and clearance calculations.
Clin.Pharmacol.Ther. 20 720, 1976

28. GIBSON,T.P.
Dialyzability of common therapeutic agents.
Dial.Transplant. 8: 24, 1979

29. GILCHRIST,T.
Reflections on the role of carbon haemoadsorption in therapeutic medicine.
Contr.Nephrol. 29: 34, 1982

30. GLÖCKNER,W.N., H.G.SIEBERTH
Plasmafiltration, a new method of plasma exchange.
Proc.eur.soc.artif.Organs 5: 214m 1978

31, GRAHAM,T.
Liquid diffusion applied to analysis.
Phil.Trans.Roy.Soc. London 151: 183, 1861

32. GRAW,R.G., R.R.CLARKE
Chlorpropamide intoxication - treatment with peritoneal dialysis.
Pediatrics 45: 106, 1970

33. HAAS,G.
Dialysieren des strömenden Blutes am Lebenden.
Klin.Wschr. 2: 1888, 1923

34. HAAS,G.
Die Methoden der Blutauswaschung.
Aberhaldens Handb.biol.Arbeitsmethoden V, 8: 717, 1935

35. HAJDU,P., D.DAMM
Arzneimittelforsch. 29: 602, 1979

36. HARVENGT,C., J.P.DESAGER, J.M.MUSCHART, Y.B.TJANDRAMAGA, R.VERBEECK, R.VERBERCKMOES
Influence of the hemodialysis on the half-life of practolol in patients with severe renal failure.
J.clin.Pharmacol. 15:605, 1975

37. HENDERSON,L.W., C.FORD, C.K.COLTON, L.W.BLUEMLE, H.J.BIXLER

Uremic blood cleansing by diafiltration using a hollow fibre ultra filter.
Trans.Am.soc. artif.intern.Organs 16: 107, 1970

38. HENDERSON,L.W., L.LIVOTI, C.FORD, A.KELY, M.LYSAGHT

Clinical experience with intermittent hemodiafiltration.
Trans.Am.soc.artif.intern.Organs 19: 119, 1973

39. HEPTNER,W., I.HORNKE, F.CAVAGNA, H.W.FEHLHABER, W.RUPP, H.P.NEUBAUER

Metabolism of nomifensine in man and animal species.
Arzneimittelforsch-/Drug Res. 28(I): 58 , 1978

40. HEPTNER,W., M.J.BADIAN, S.BAUDNER, O.E.CHRIST, H.M.FRASER, W.RUPP, K.E.WEIMER, H.WISSMANN

Determination of nimifensine by a sensitive radioimmunoassay.
Br.J.clin.Pharmac. 9: 255, 1980

41. HERRMANN,M., H.KUHLMANN

Ein Beitrag zur Dialysierbarkeit von Sulfonylharnstoffen.
Med.Welt 29: 1453, 1978

42. HÖFFLER,D.

Dialyse und Medikamente.
In: Praxis der Dialysebehandlung.
Hrsg. von H.E.Franz, Thieme, Stuttgart 1973

43. HOFFMANN,J.

A comparative review of the pharmacology of nomifensine.
Br.J.clin.Pharmac. 4: 695, 1977

44. HORNKE,I., H.W.FEHLHABER, M.GIRG, H.JANTZ

Metabolism of nomifensine: isolation and identification of the conjugates of nomifensine-^{14}C from human urine.
Br.J.clin.Pharmac. 9: 255, 1980

45. ILLING,H.P.A., J.M.FROMSON

Species differences in the disposition and metabolism of 6,11-Dihydro-11-oxo-dibenz b,e oxepin-2-acetic acid (Isoxepac) in rat, rabbit, dog, rhesus, monkey and man.
Drug.Metab.Dispos. 6: 510, 1978

46. JAILLON,P., R.A.WINKLE

Electrophysiologic comparative study of procainamide and N-acetyl-procainamide in anaesthetized dogs: concentration-response relationships.
Circulation 60: 1385, 1979

47. KAISER,J., G.HÄRTFELDER, E.LINDNER, B.SCHÜLKENS

Zur Pharmakologie des Betarezeptorenblockers Penbutalol.
Arzneimittelforsch./Drug Res. 30(1): 420, 1980

48. KAPLAN,N.M.

Systemic hypertension: Therapy.
In: E.Braunwald: Heart Disease,
Philadelphia 1980

49. KELLER,F., G.OFFERMANN, H.LODE

Supplementary dose after hemodialysis.
Nephron. 30: 220, 1982

50. KELLNER,H.M., C.BAEDER, O.CHRIST, W.HEPTNER, I.HORNKE, R.M.J.INGS

Kinetics and metabolism of nomifensine in animals.
Br.J.clin.pharmac. 4: 1095, 1977

51. KEUSCH-BECK,M., G.KEUSCH, F.BAMMATER, H.SCHIFFL, P.C.BAUMANN, U.BINSWANGER

Hämoperfusion mit Aktivkohle zur Behandlung von Intoxikationen.
Schweiz.med.Wschr. 110: 1566, 1980

52. KOLFF,W.J., H.Th.J.BERK

De kunstmatige nier; een dialysator met groot oppervlaak.
Med.Tijdschr.Geneeskd. 87: 1684, 1943

53. KOLFF, W.J.

De kunstmatige nier.
Dissertation, Universität Groningen, Niederlande 1946

54. KUNIN,C.M.

Problems of antimicrobial drug therapy in renal failure.
Proc.3rd.int.Congr.Nephrol. 3: 193, 1966

55. LASSMAN,H.B., R.E.KIRBY, J.C.WILKER, A.R.McFADDEN, D.E.AULTZ, D.HOFFMANN, G.C.HELSEY, W.J.Novick jr.

Pharmacology of a new non-steroidal, anti-inflammatory agent: 6,11-Dihydro-11-Oxodibenz (b,e) Oxepin-2-Acetic acid (HP 549).
Arch.int.Pharmacodyn.Ther. 227: 142, 1977

56. LEMBECK,F., E.BEUBLER, H.J.LEPUSCHOTZ, A.STOLZE

Plasmaphorese zur Elimination toxischer Stoffe mit hoher Plasmaproteinbindung.
Wien.klin.Wschr. 89: 257, 1977

57. LOCKWOOD,C.M., J.M.BOULTON-JONES, R.M.LOWENTHAL, I.J.SIMPSON, D.K.PETERS, C.B.WILSON

Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis.
Brit.Med.J. 2: 252, 1975

58. LOWENTHAL,D.T., W.A.BRIGGS, T.P.GIBSON, H.NELSON, W.J.CIRKSENA

Pharmacokinetics of oral propranolol in chronic renal disease.
Clin.pharmacol.Ther. 16: 761, 1974

59. MAHER,J.F.

Pharmacologic aspects of regular dialysis treatment.
In: Replacement of renal function by dialysis.
Hrsg.: W.Drukker, F.M.Parsons, J.F.Maher.
Martinus Nighoff Medical Division, Den Haag-Bonston-London, 1978

60. MALAISSE,W.J.

Insulinotropic action of different sulfonylureas in vitro: a comparative study.
In: Cyclic AMP - New antidiabetic drugs - Parasitosis chemotherapy, Adverse drug reaction in clinical pharmacology. Proceedings of the Geneva 1973, XII. International Therapeutic Union Congress.
Hrsg.: B.Glasson und A.Benakis.
Genf: Med.et Hyg.Publ., 1974, 67-79; Diskussion 197

61. MALCHESKY,P.S., Y.ASANUMA, I.ZAWICKY, M.BLUMENSTEIN, L.CALABRESE, A.KYO, R.KRAKAUER, Y.NOSE

On-line separation of macromolecules by membrane filtration with cryogelation.
Artif.Organs 4: 205, 1980

62. MAN,N.K., J.L.FUNCK-BRENTANO

Hemofiltration, an alternative method for treatment of end-stage renal failure.
Advances in nephrology, Necker-Hospital, Bd.8, 293-310, Year-Book, New York, 1978

63. MOHLENDAHL,K.E.,v., D.KAHN, E.G.KRIENKE

Intoxikationen mit Analgetika und Antipyretika. Pyrazol-Vergiftungen.
Notfallmedizin 5:419, 1979

64. MOLLER,F.O., H.K.L.HUNDT, P.A.BROMLEY, J.TORRES, O.VANDERBEKE
Single and divided doses of penbutolol.
Clin.pharm.Ther. 25: 528, 1979

65. NAUMANN,P., H.ROSIN
Neue Antibiotika - Eigenschaften und Grundlagen ihrer Anwendung.
Intern.Welt 4: 129, 1979

66. NIANE,G.
Cefotaxime (HR 756) and nephrotoxicity.
Lancet 1: 332, 1979

67. NOORDHOEK,J.
Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking agents.
In: Beta-adrenoceptor blocking agents,
Hrsg.: P.R.Sacena, R.P.Forsyth,
Amsterdam 1976, 79

68. OCHS,H.R., D.J.GREENBLATT, G.BODEM
Clinical pharmocokinetics of some antiarrhythmic drugs.
Herz 4: 330, 1979

69. PAULS,A., H.-G.GRIGOLEIT, D.v.HERRATH, K.SCHAEFER
Sequential plasmapheresis, alteration of plasma-milieu, high-pressure ultrafiltration,and dialysis (SPAH): a new method for removal of protein-bound toxins.
Proc.inter.soc.artif.Organs (3rd Annual Meeting)1981

70. POISINDEX
Englewood,Colo,Micromedex, ab 1974

71. PRIMAVESI,C.A.
Bakteriologische Untersuchung mit Cefotaxim, einem neuen Cephalosporin.
Med.Welt 30: 1407, 1979

72. ROBINSON,D.S., E.BARKER
Tricyclic antidepressant cardiotoxicity.
J.Am.med.Ass. 236: 2089, 1976

73. SACHS,L.
Angewandte Statistik.
Springer Verlag Berlin, 1978

74. SCHAEFER,K., K.-M.KOCH, E.QUELLHORST, D.v.HERRATH (eds.)
Hemofiltration: Contributions to nephrology,
Karger Verlag, Basel, 1982, 32

75. SCHREINER,G.E., J.F.MAHER, W.P.ARGY, L.SIEGEL
Extracorporeal and peritoneal dialysis of drugs.
In: Concepts in biochemical pharmacology.
Handbook of experimental pharmacology,
Hrsg.: B.B.Brodie, R.R.Gillette.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

76. SEYFFART,G.
Giftindex. Dialyse und Hämoperfusion bei Vergiftungen.
Fresenius-Stiftung, 2.Aufl. 1980

77. SVENDSEN,L.B., D.H.HANSEN, A.JOHANNSEN
A comparison of the effects of HP 549 (Isoxepac), indomethacin and acetylsalicylic acid (Aspirin®) on gastric mucosa in man.
Scand.J.Rheumatol. 1981

78. TERMAN,D.S., D.PETTY, D.OGDEN, R.HARBECK, G.BUFFALOE, R.CARR

Specific removal of DNA antibodies in vivo with an extracorporal immunoadsorbent.
Clin.exp.Immunol. 24: 231, 1976

79. UIHLEIN,M.

Physikalisch-chemische Charakteristika und Bestimmungsmethoden von Nomifensin.
In: Alival®,(Nomifensin) Symposion 1976.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1977

80. UIHLEIN,M., P.HAJDU
High performance liquid chromatography in research of pharmacokinetics and metabolism.
Arzneimittelforsch./Drug Res. 27: 98, 1977

81. UIHLEIN,M., N.SISTOVARIS

High-performance liquid and thin-layer chromatographic determination of human serum glibenclamide at therapeutic levels.
Im Druck

82. WEINER,N.

Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors.
In: Goodman and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics.
6th edition New York, 1980

83. WINCHESTER,J.F., M.C.GELFAND, J.H.KNEPSHIELD, G.E.SCHREINER

Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs - update.
Trans.Am.soc.artif.intern.Organs 23: 762, 1977

84. WRIGHT,N., R.WISE
Cefotaxime elimination in patients with renal and liver dysfuction.
Abstr.Nr.872, 11th Int.Congr.Chemother.Boston, 1979

85. YATZIDIS,D.
A convenient hemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications.
Proc.Eur.Dial.Transpl.Assoc. 1:83, 1964

7 Anhang

Abbildungen und Tabellen

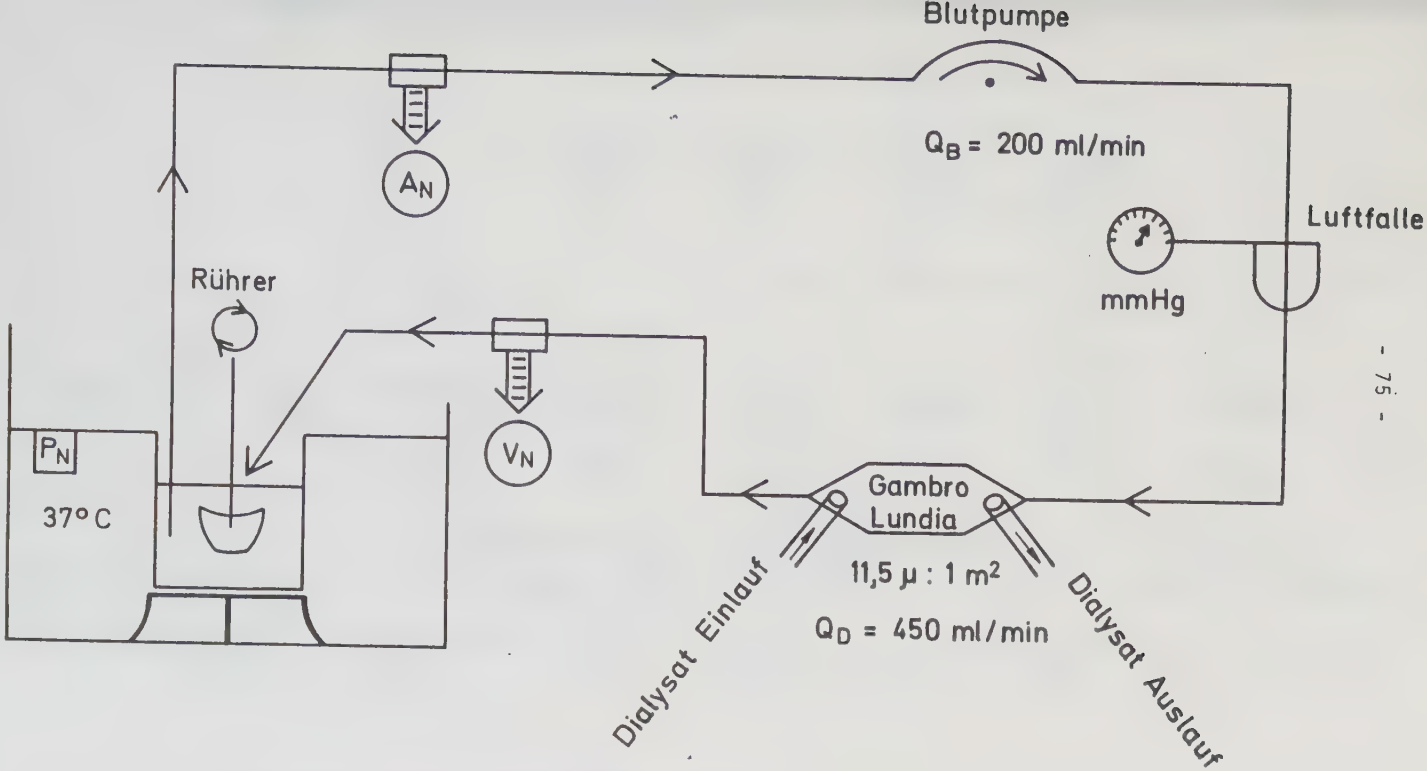


Abb.1: Versuchsaufbau bei Hämodialyse

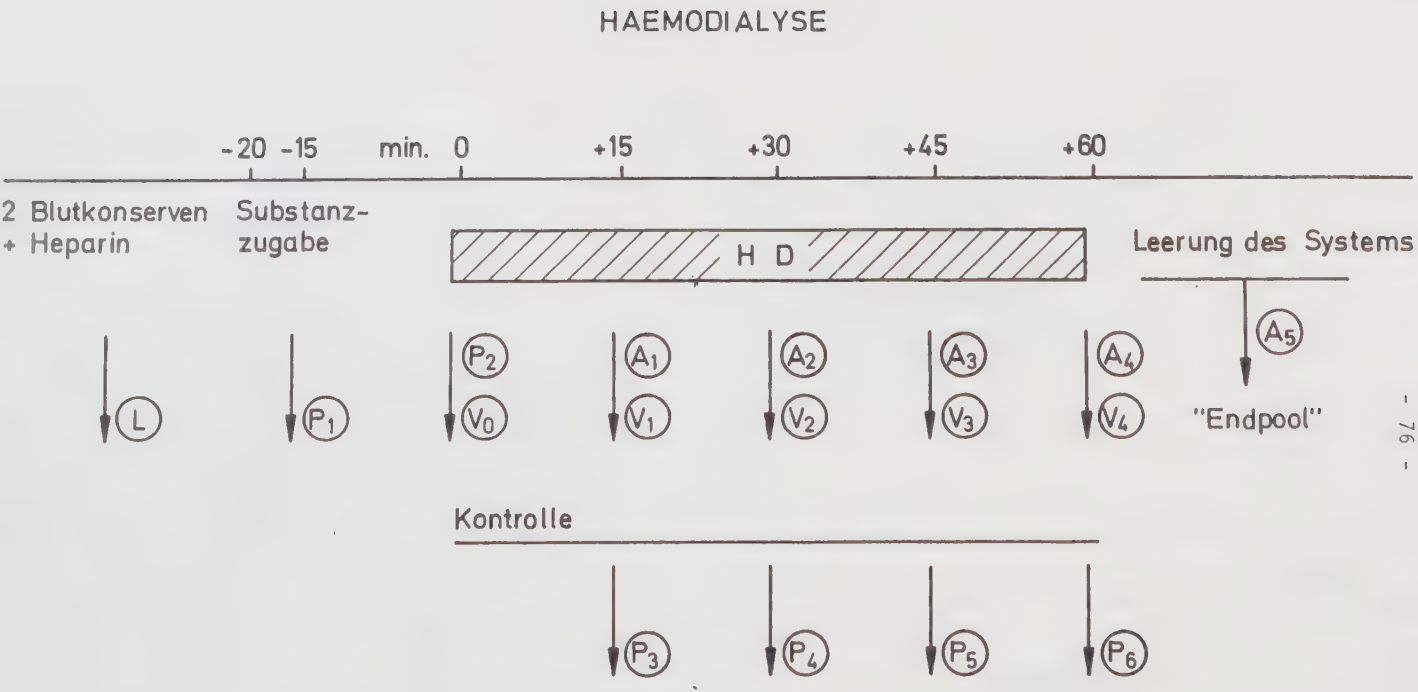


Abb.2: Zeitablauf bei Hämodialyse

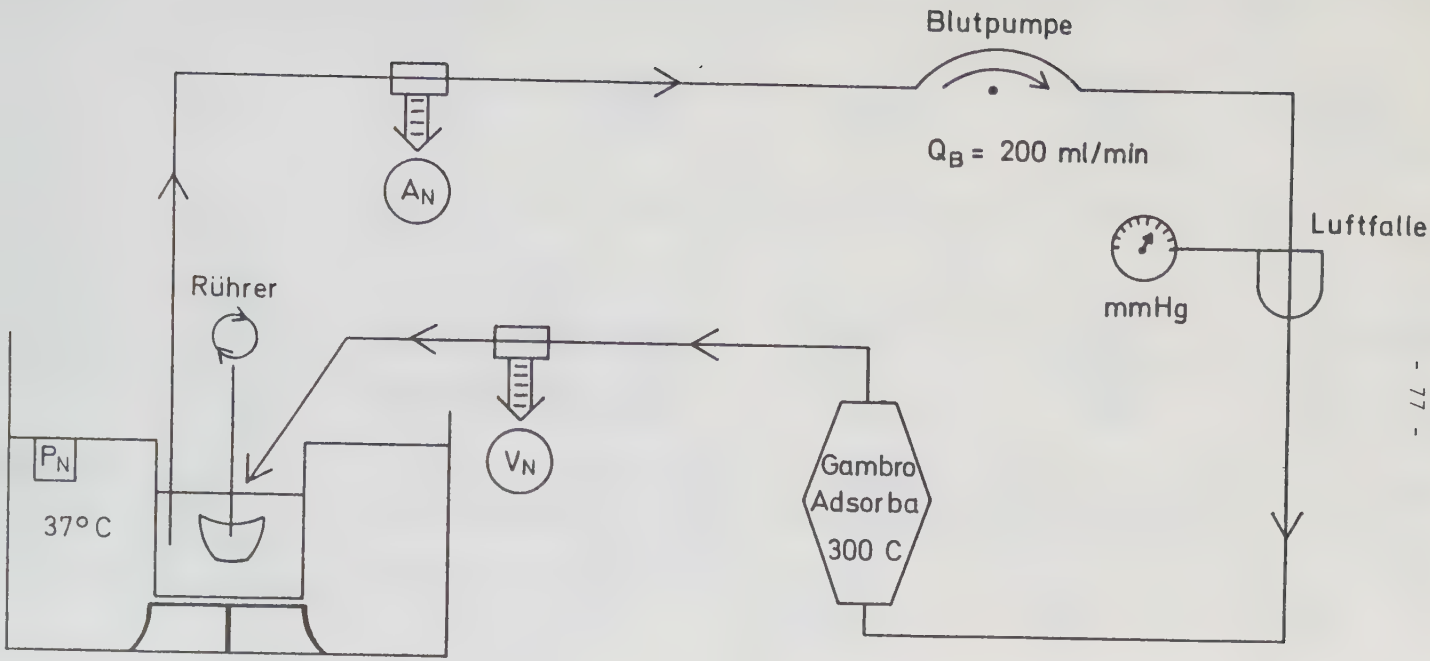


Abb.3: Versuchsaufbau bei Hämoperfusion

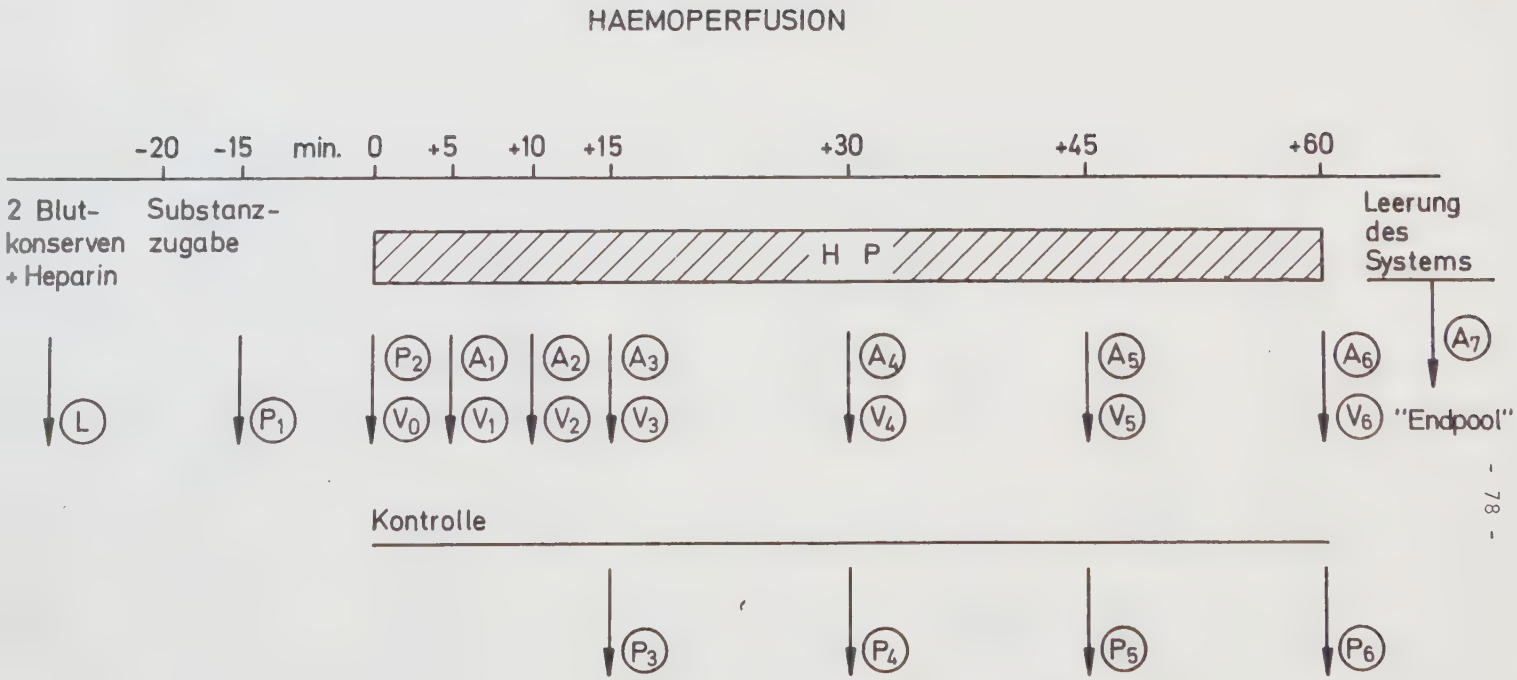
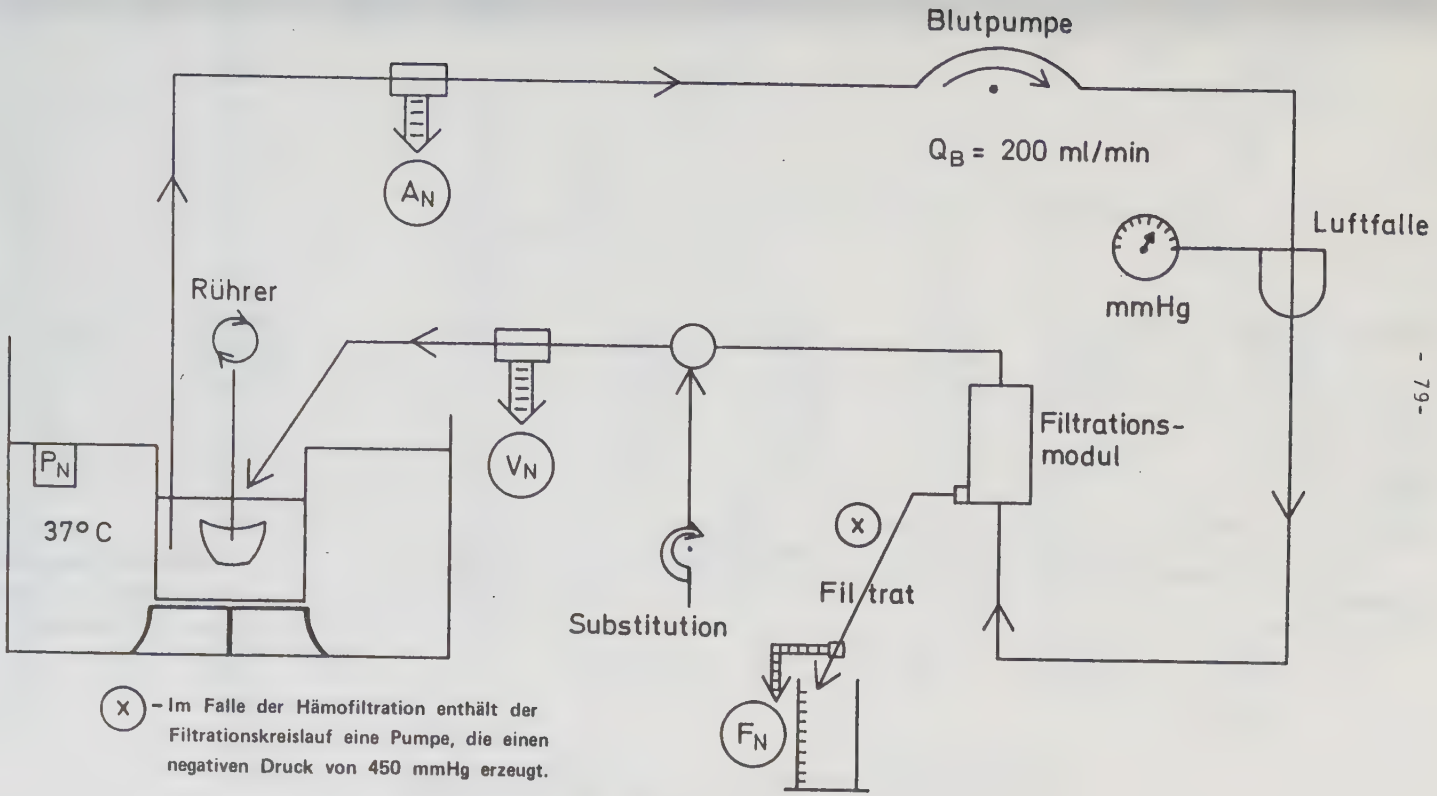


Abb.4: Zeitablauf bei Hämoperfusion



x – Im Falle der Hämofiltration enthält der Filtrationskreislauf eine Pumpe, die einen negativen Druck von 450 mmHg erzeugt.

Abb.5: Versuchsaufbau bei Hämofiltration und Plasmafiltration

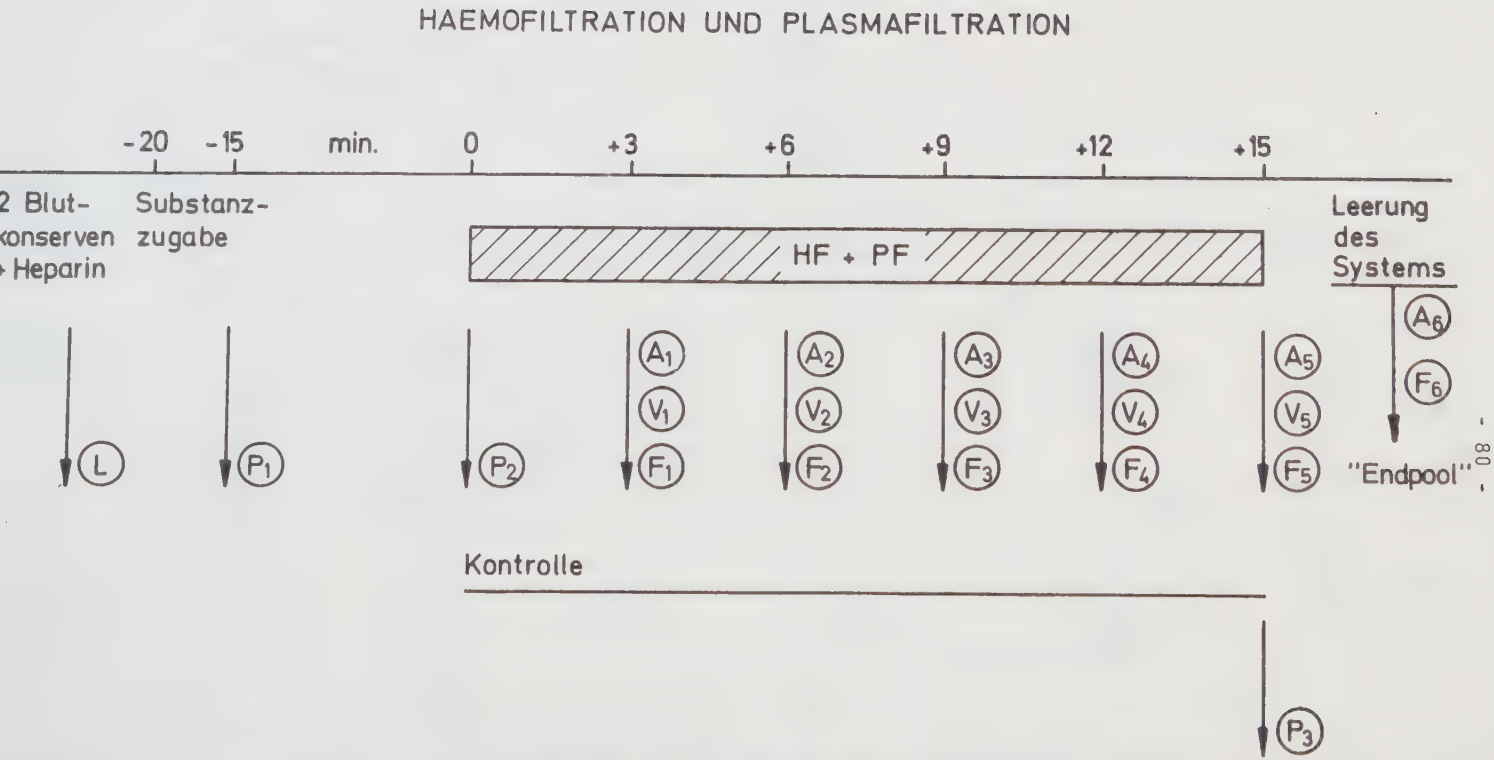


Abb.6: Zeitablauf bei Hämofiltration und Plasmafiltration

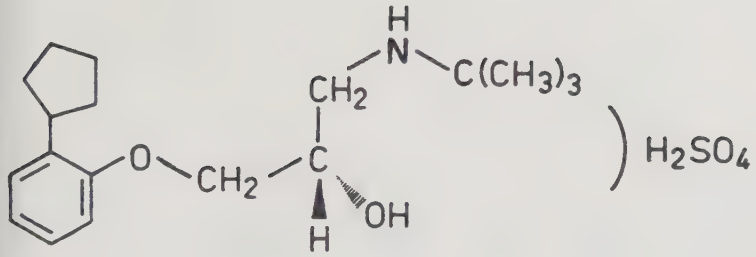
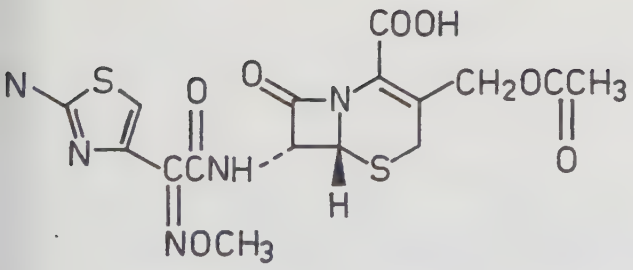


Abb. 7a Strukturformel von Penbutolol



7b Strukturformel von Cefotaxim

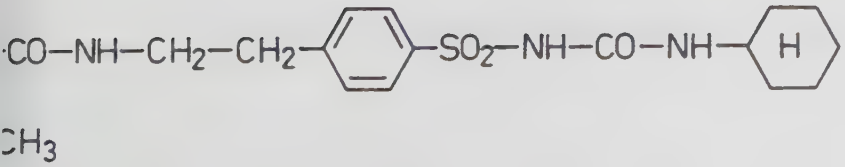


Abb. 7c Strukturformel von Glibenclamid

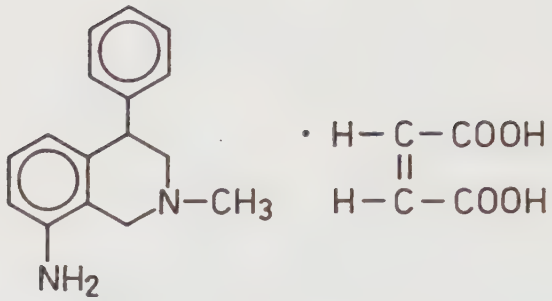


Abb. 7d Strukturformel von Nomifensin

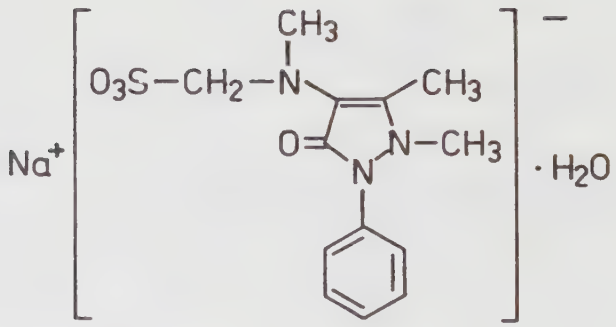


Abb. 7e Strukturformel von Metamizol

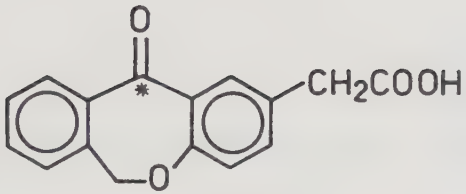


Abb. 7f Strukturformel von Isoxepac (HP 549)

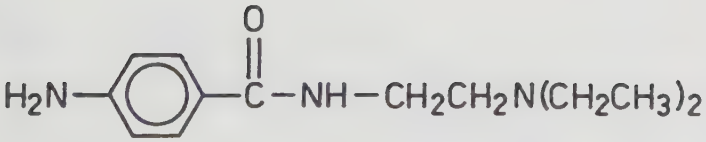


Abb. 7g Strukturformel von Procainamid (Novocamid)

PENBUTOLOL: HAEMODIALYSE

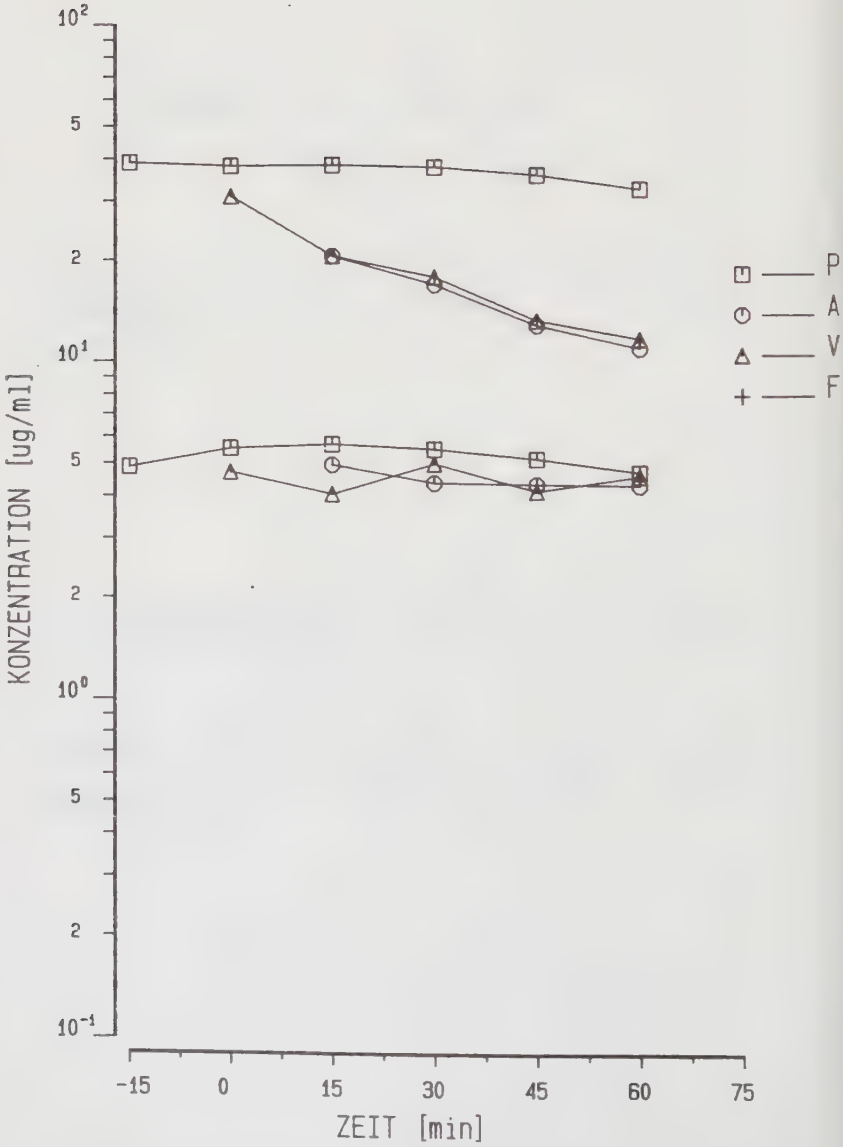


Abb.8

PENBUTOLOL: HAEMOPERFUSION

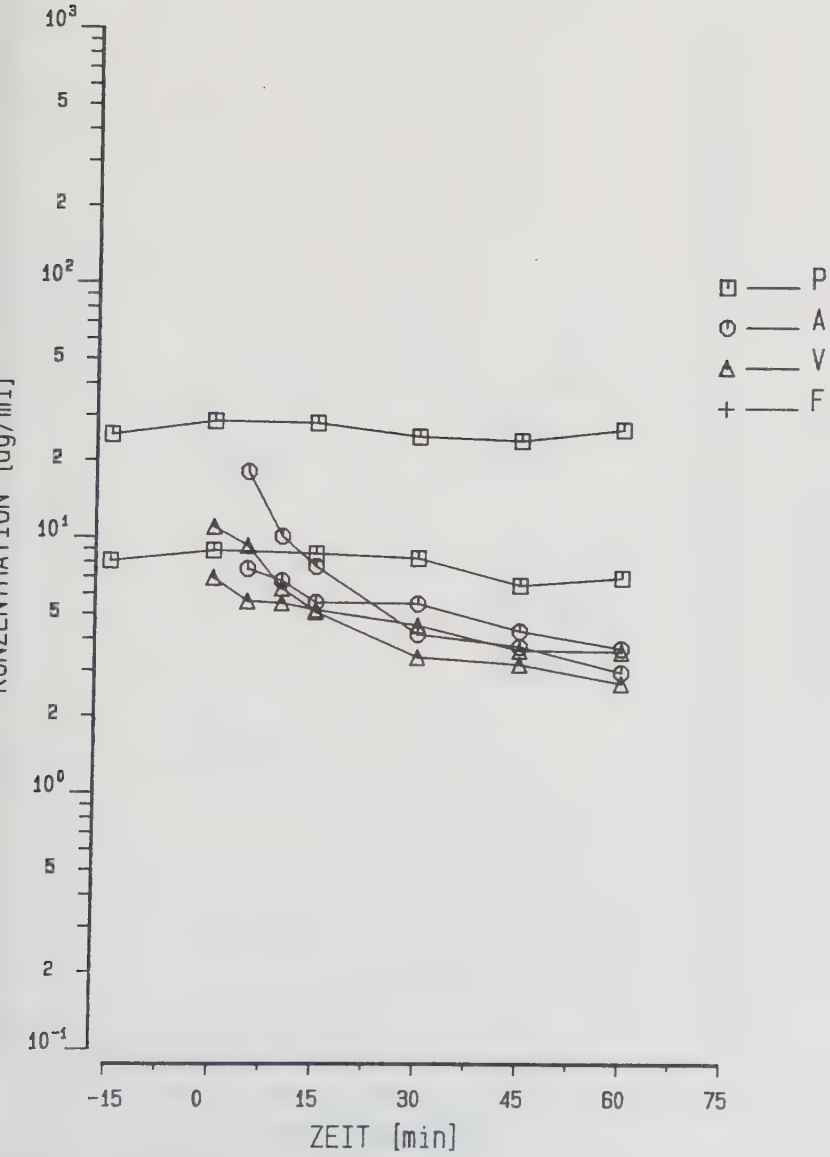


Abb.9

PENBUTOLOL: HAEMOFILTRATION

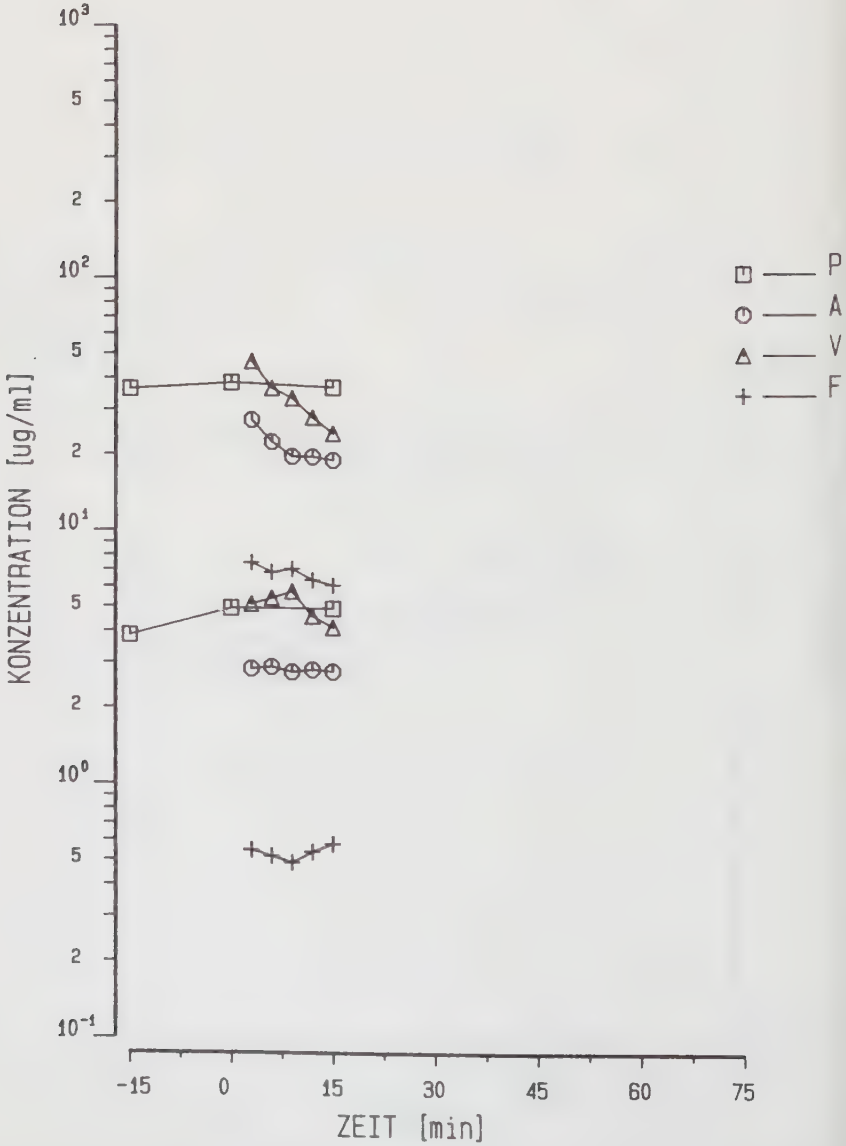


Abb.10

PENBUTOLOL: PLASMAFILTRATION

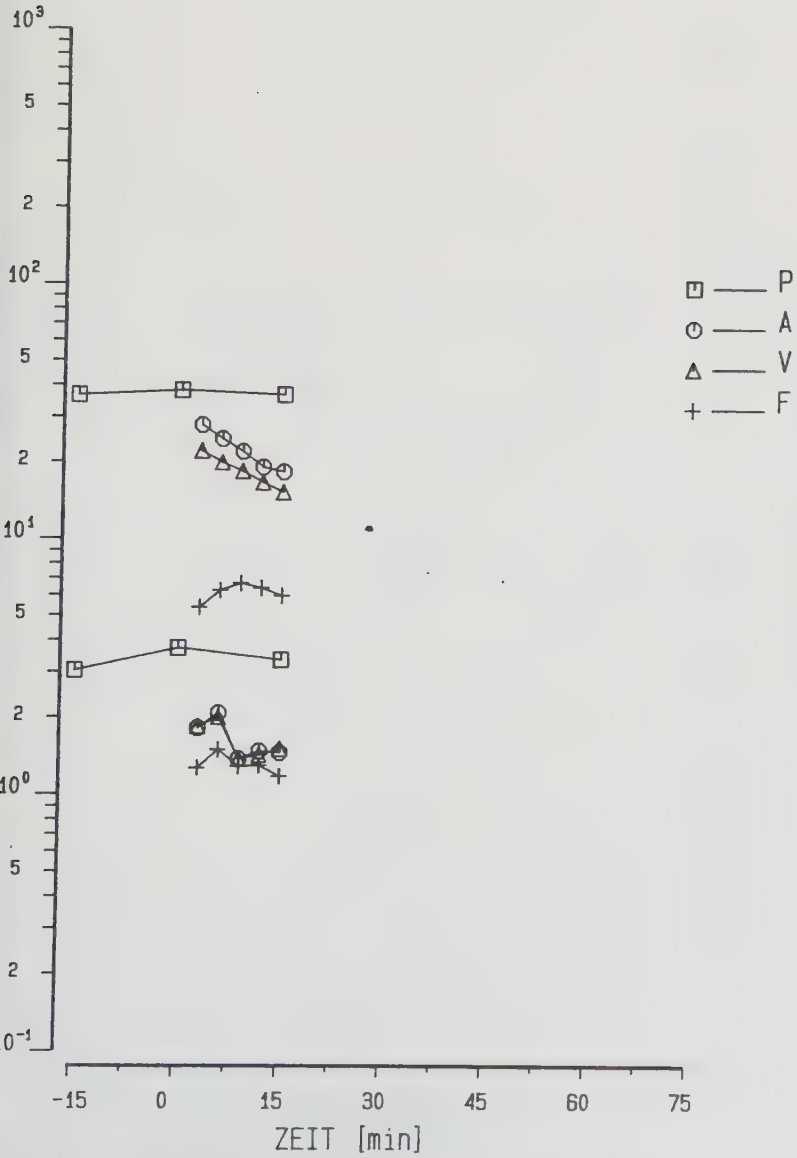


Abb.11

CEFOTAXIM: HAEMODIALYSE

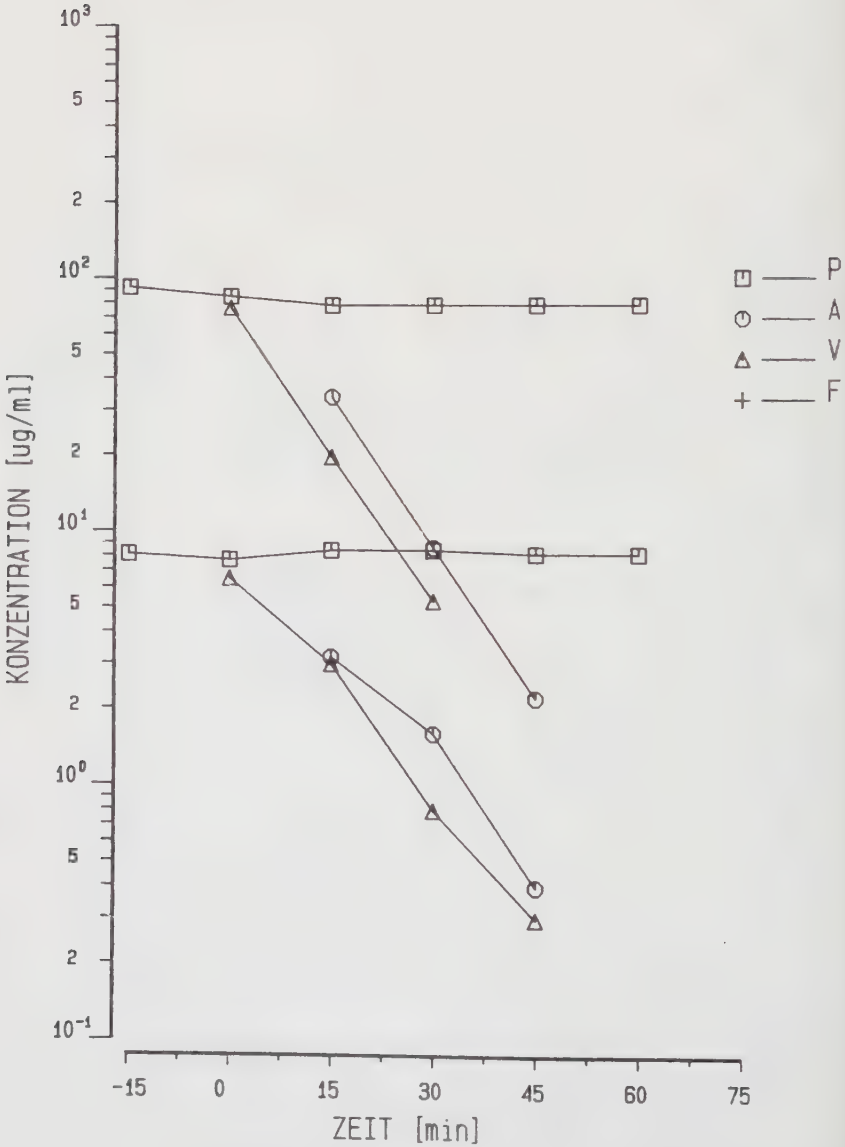


Abb.12

CEFOTAXIM: HAEMOPERFUSION

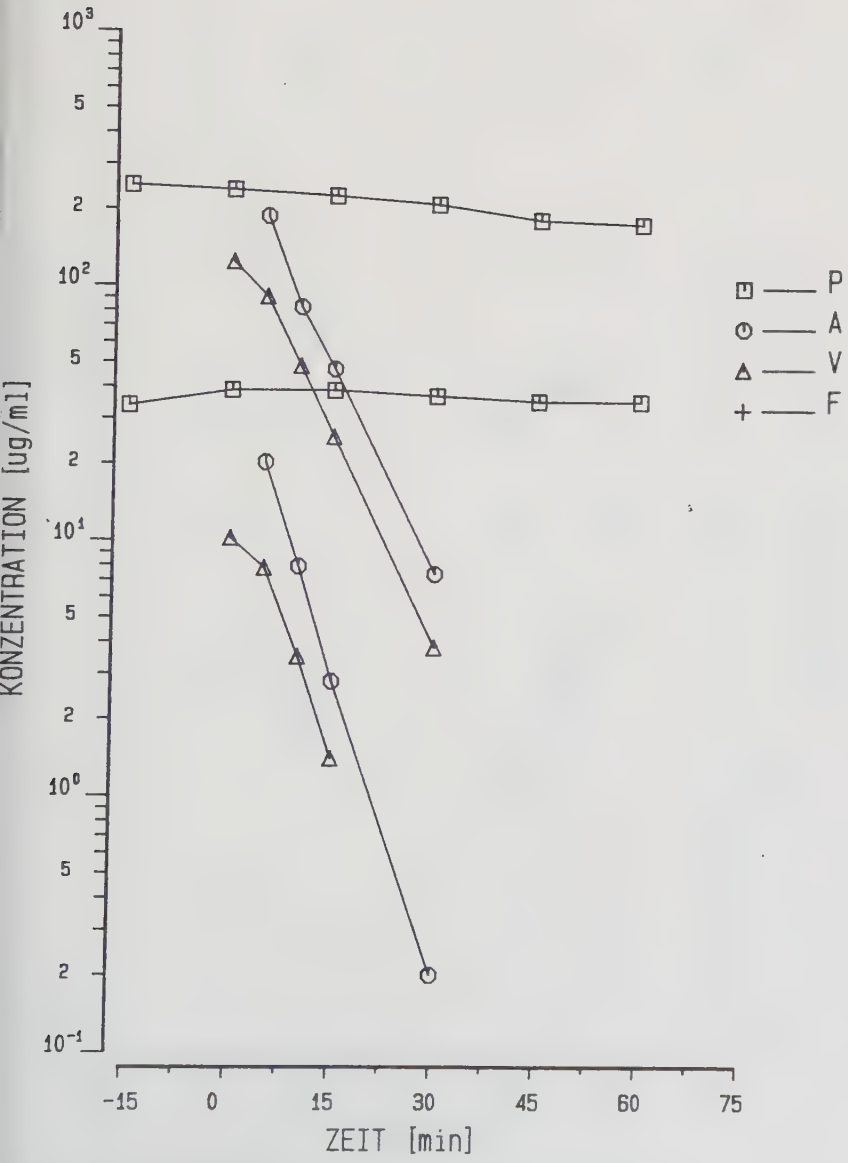


Abb.13

CEFOTAXIM: HAEMOFILTRATION

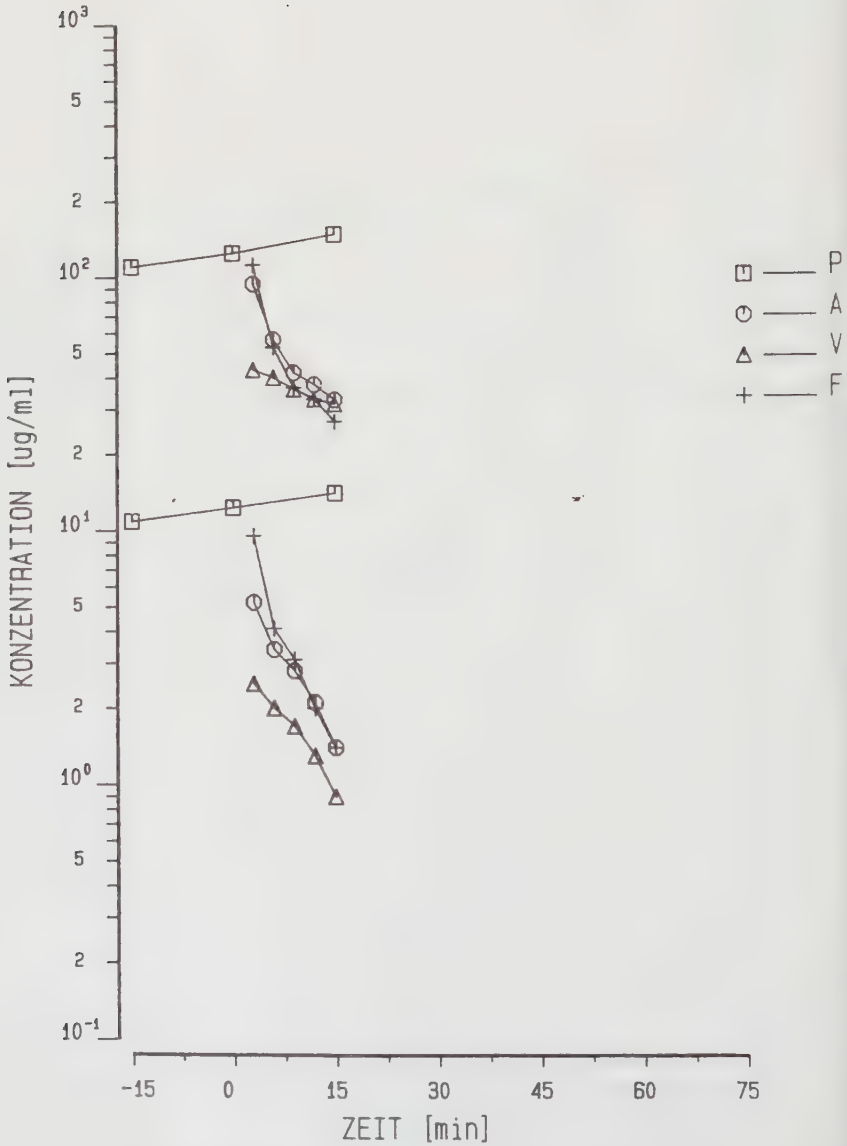


Abb.14

CEFOTAXIM: PLASMAFILTRATION

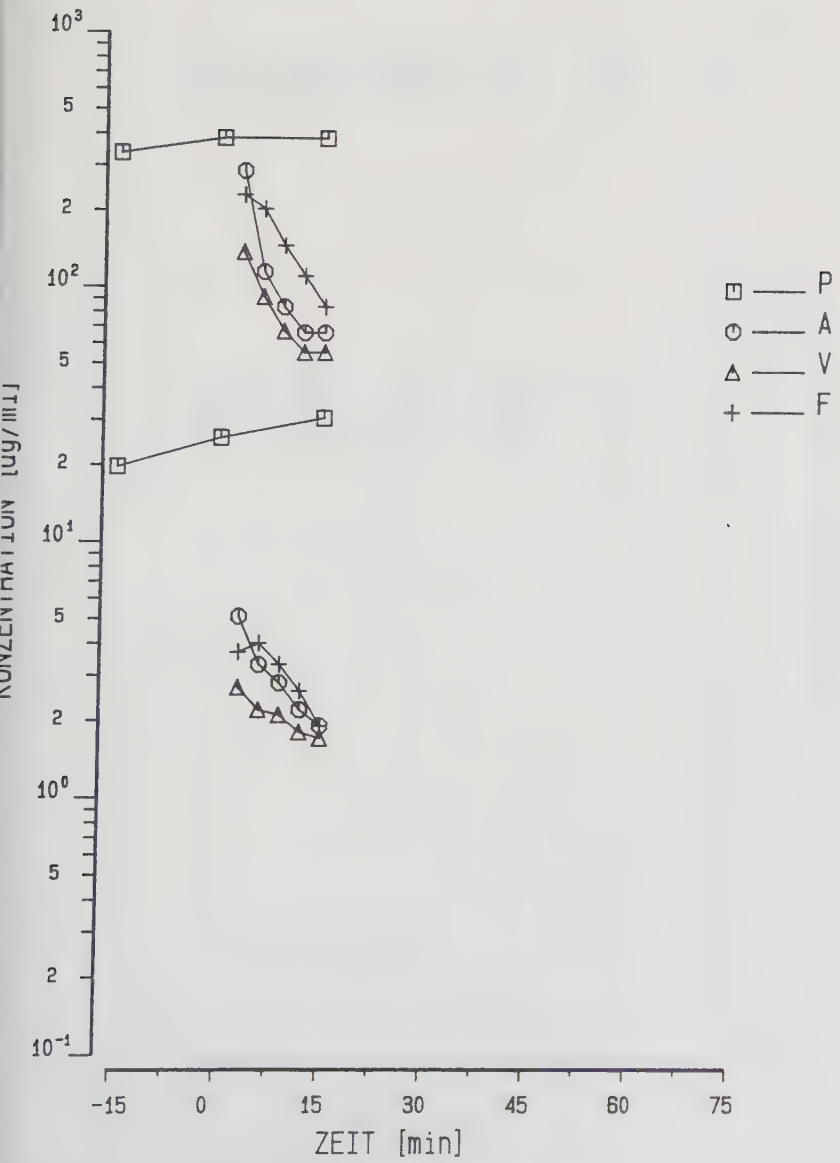


Abb.15

GLIBENCLAMID: HAEMODIALYSE

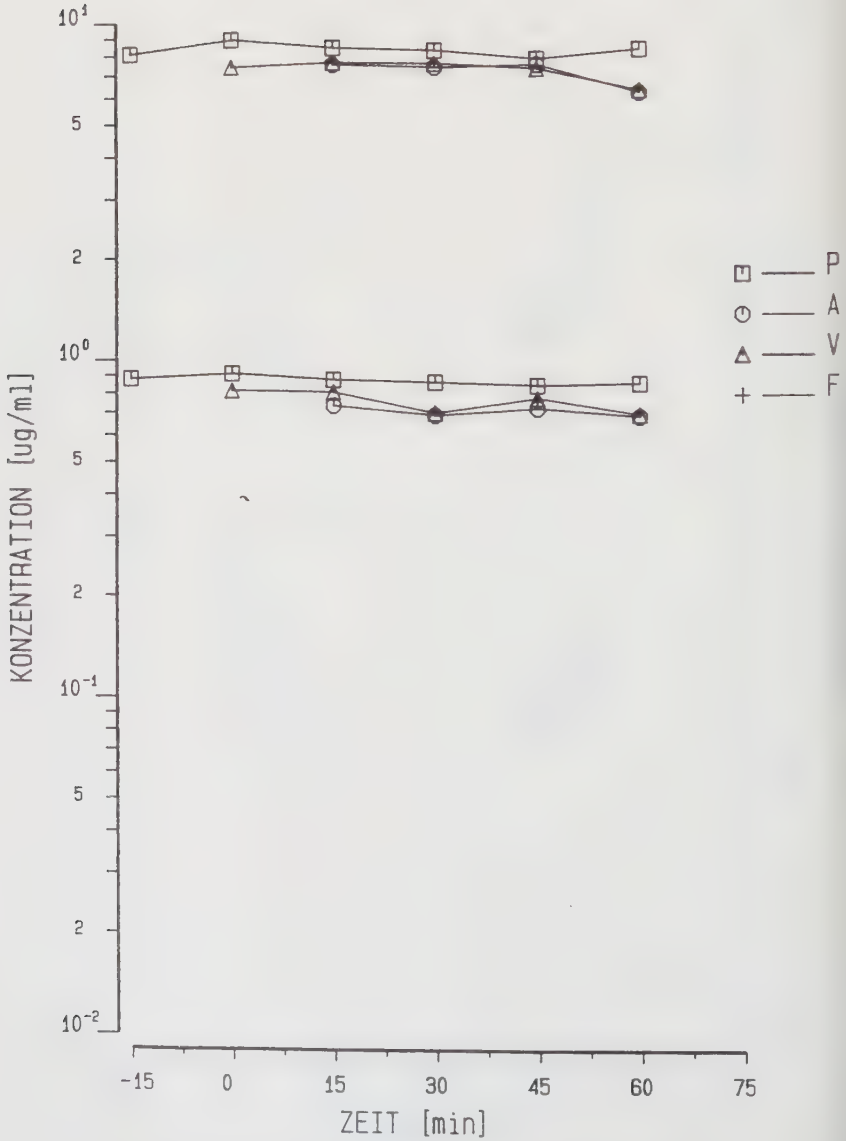


Abb.16

GLIBENCLAMID: HAEMOPERFUSION

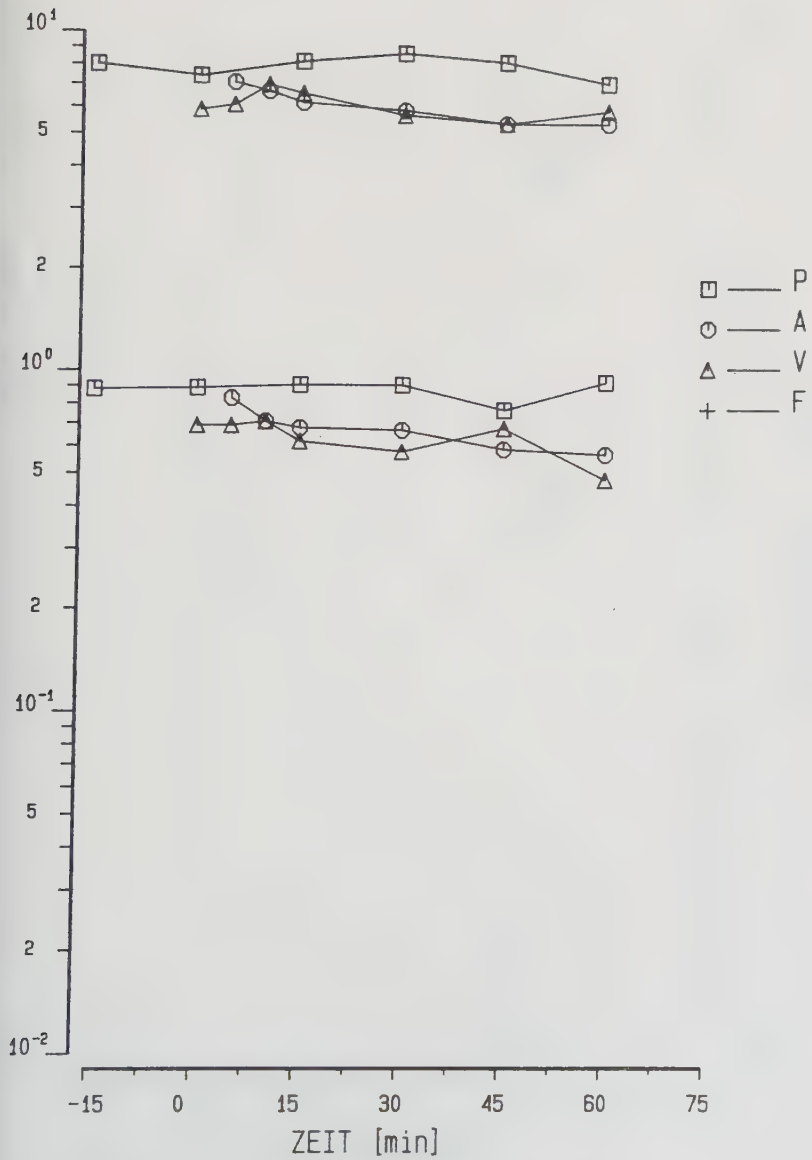


Abb.17

GLIBENCLAMID: HAEMOFILTRATIO

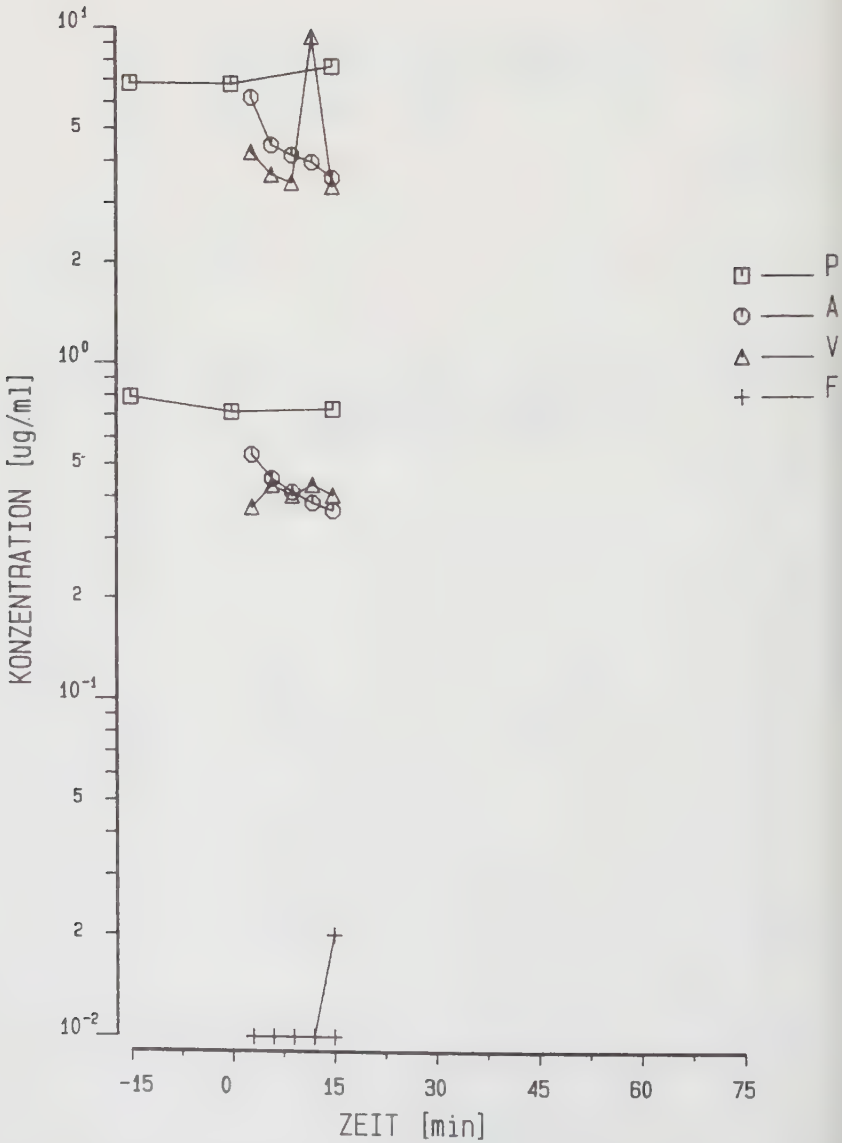


Abb.18

GLIBENCLAMID: PLASMAFILTRATION

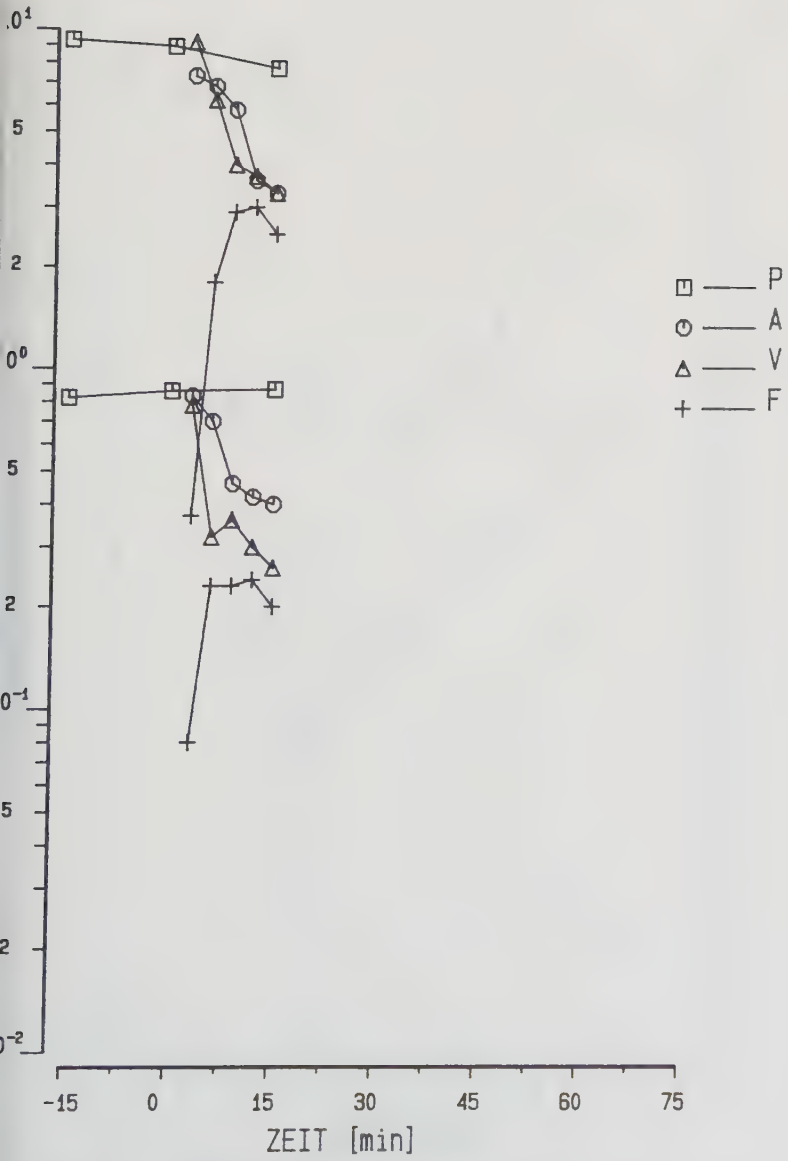


Abb.19

NOMIFENSIN: HAEMODIALYSE

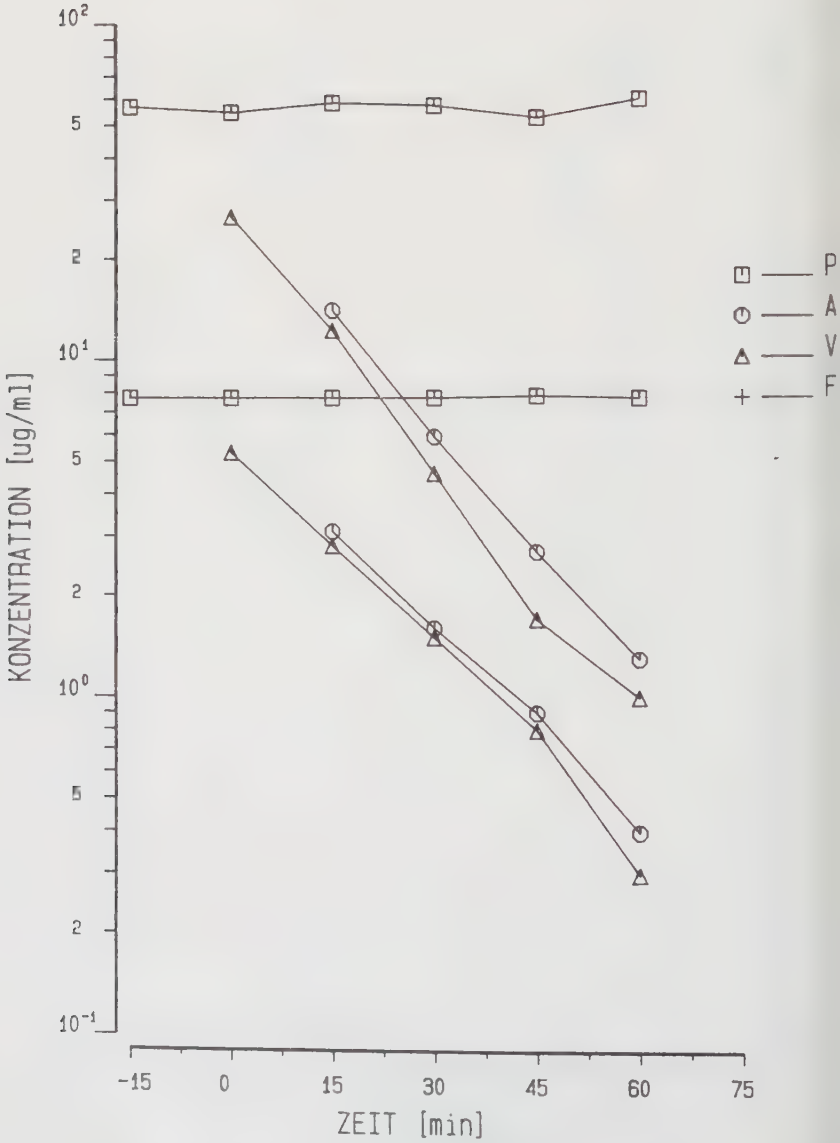


Abb.20

NOMIFENSIN: HAEMOPERFUSION

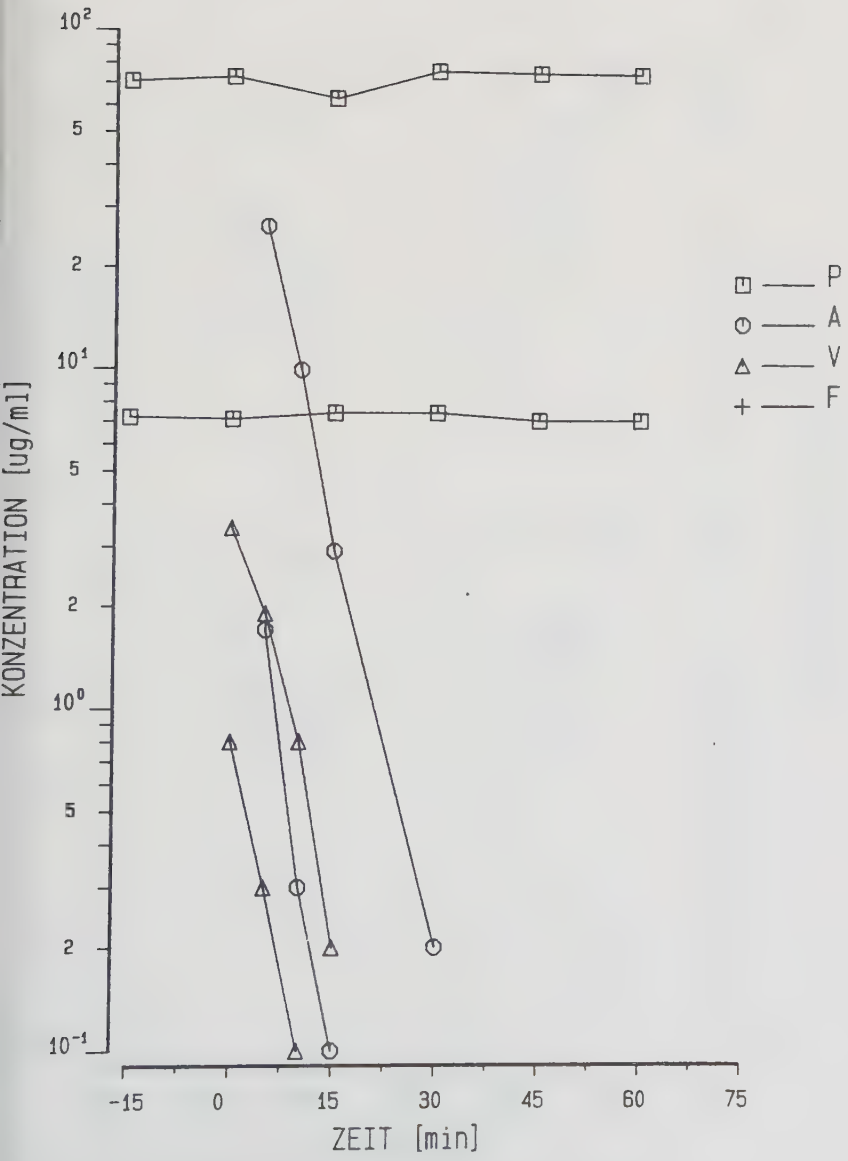


Abb.21

NOMIFENSIN: HAEMOFILTRATION

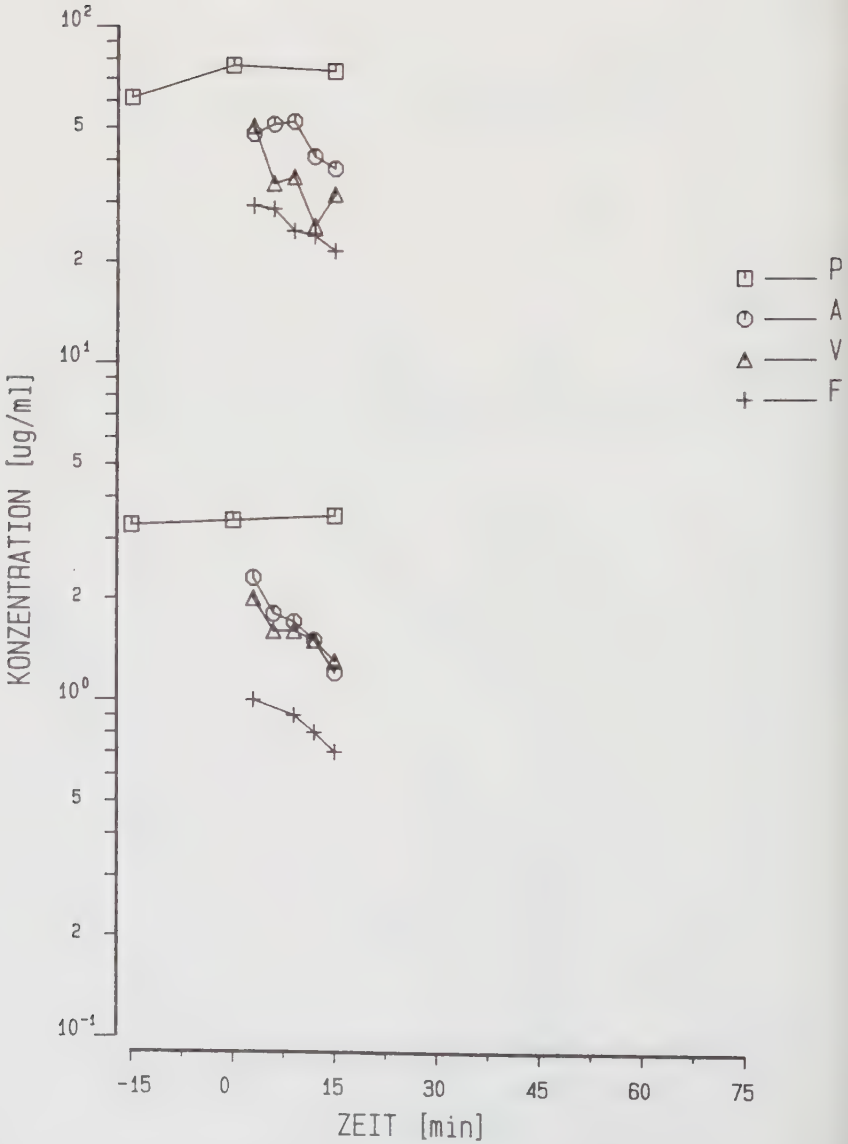


Abb.22

NOMIFENSIN: PLASMAFILTRATION

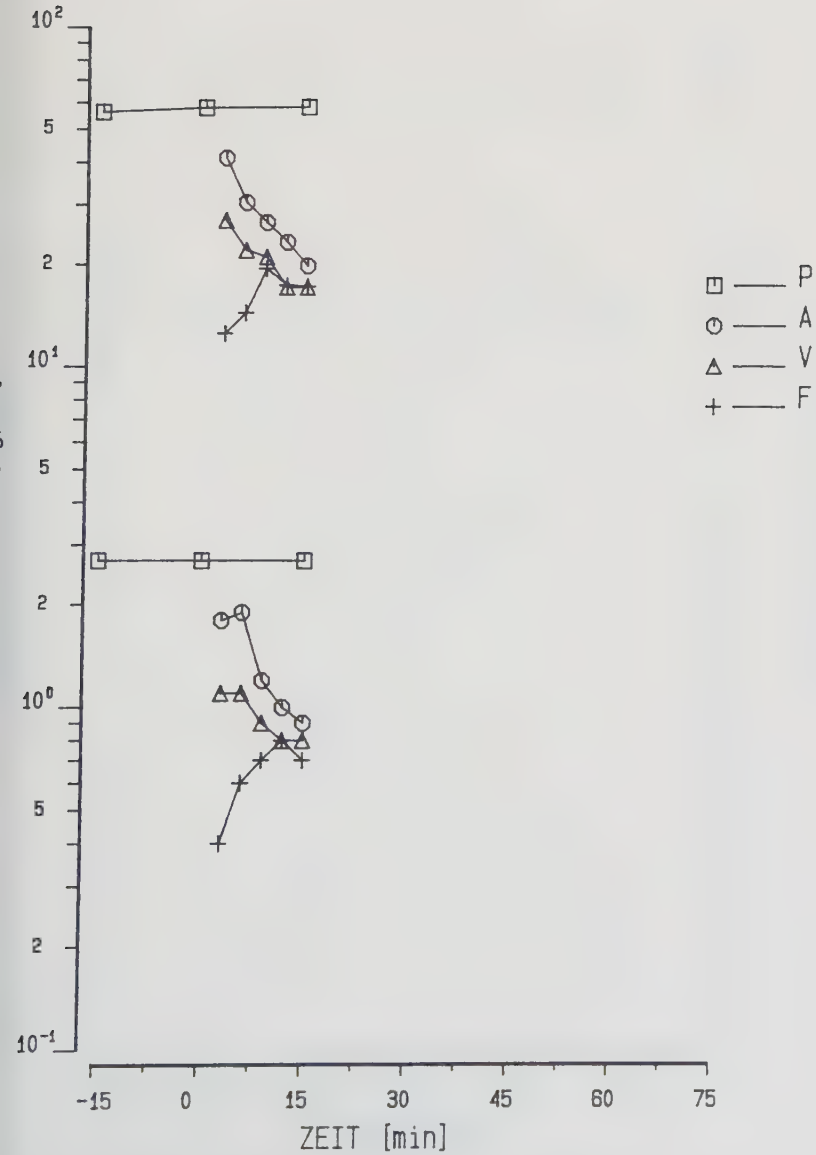


Abb.23

METAMIZOL: HAEMODIALYSE

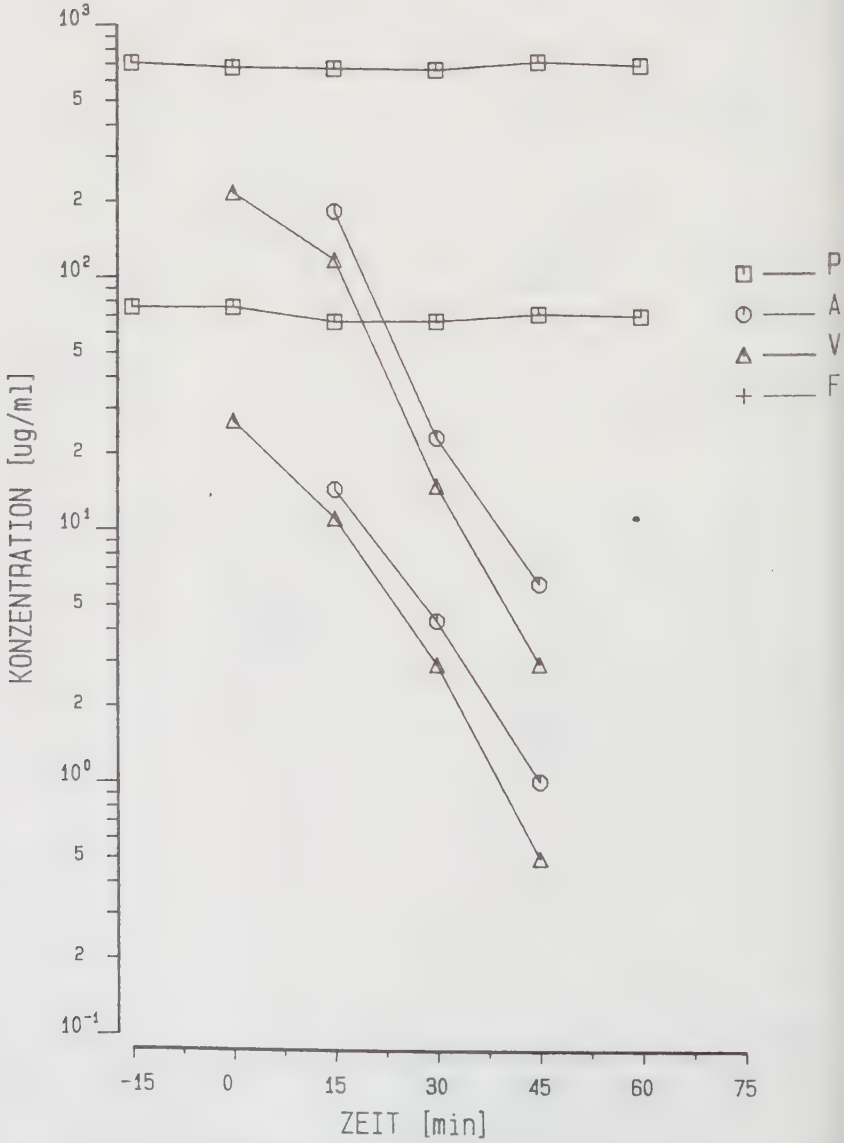


Abb.24

METAMIZOL: HAEMOPERFUSION

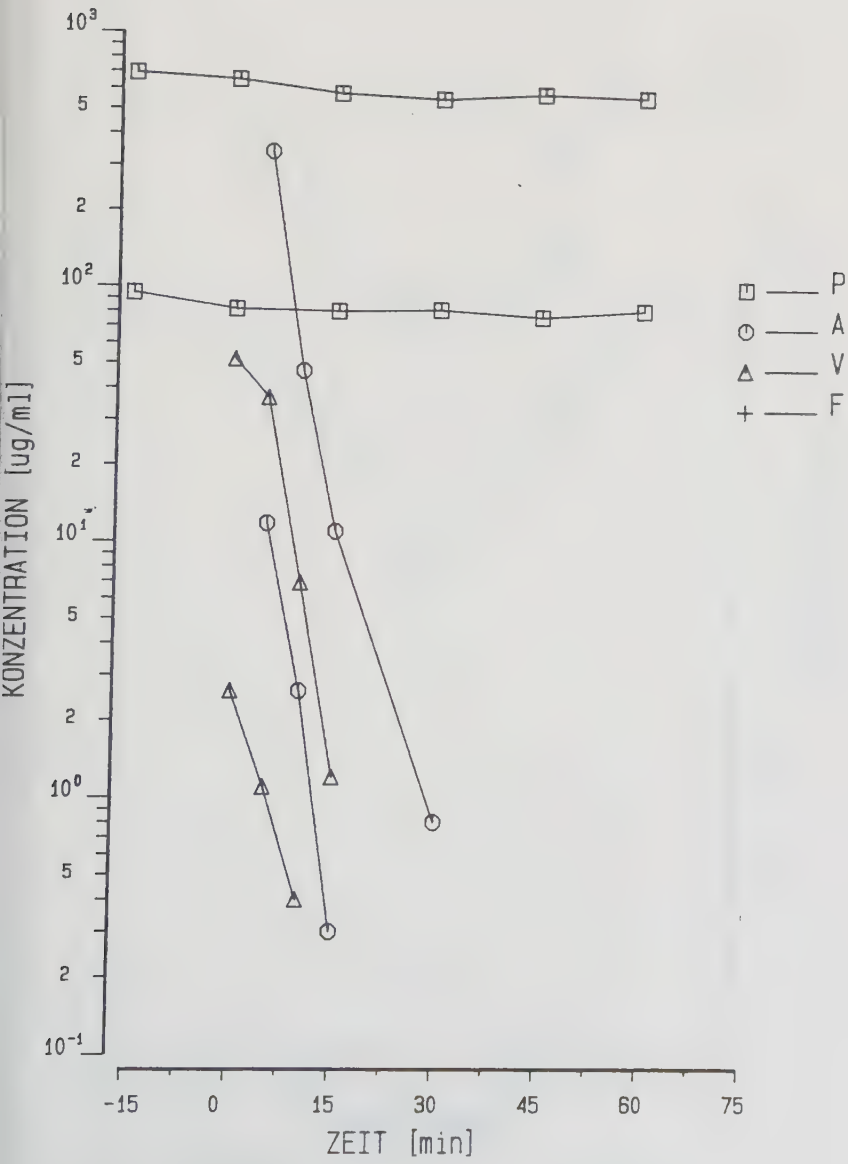


Abb.25

METAMIZOL: HAEMOFILTRATION

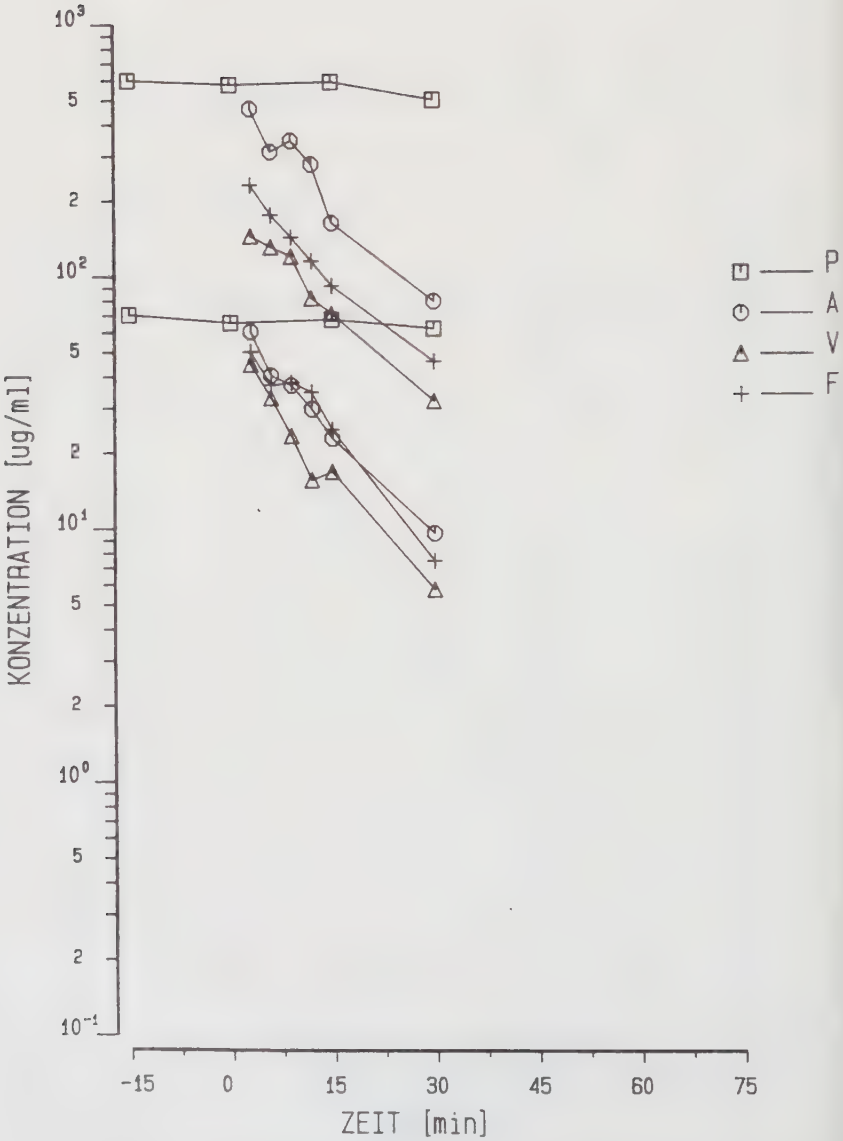


Abb. 26

METAMIZOL: PLASMAFILTRATION

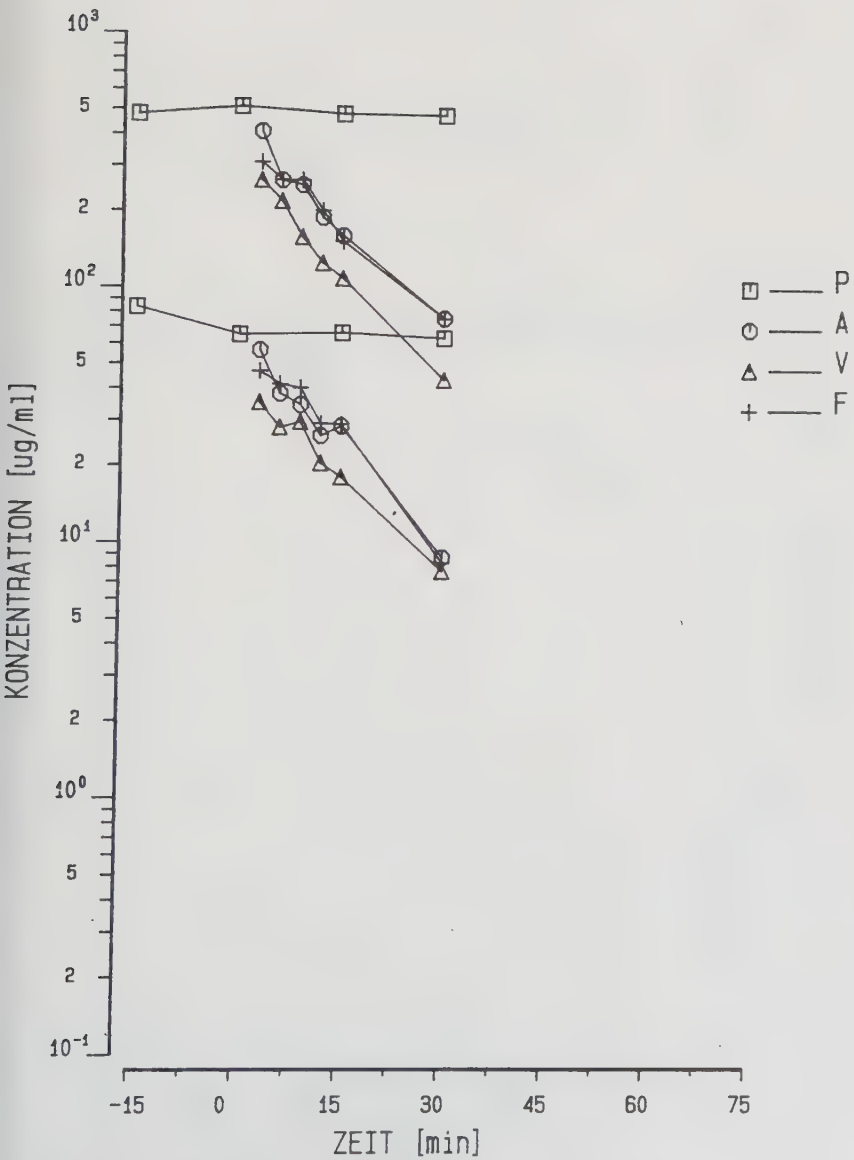


Abb.27

HP 549: HAEMODIALYSE

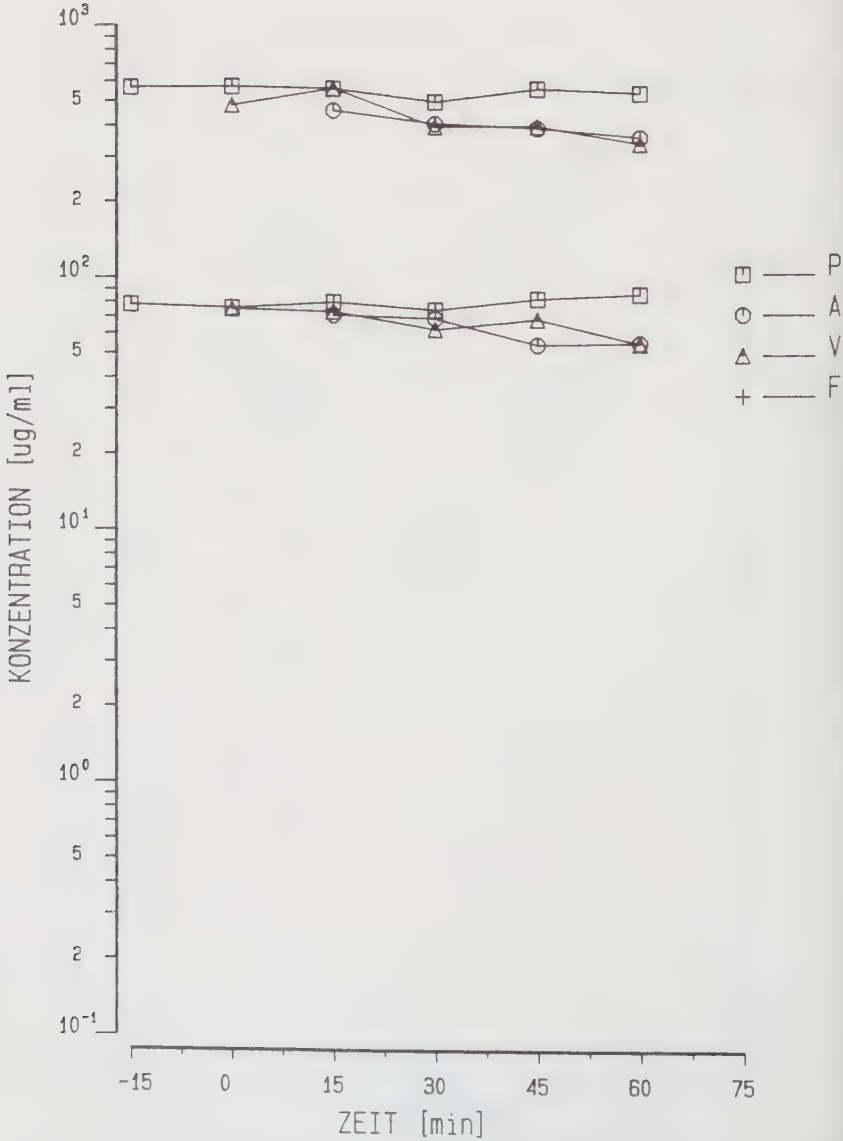


Abb. 28

HP 549: HAEMOPERFUSION

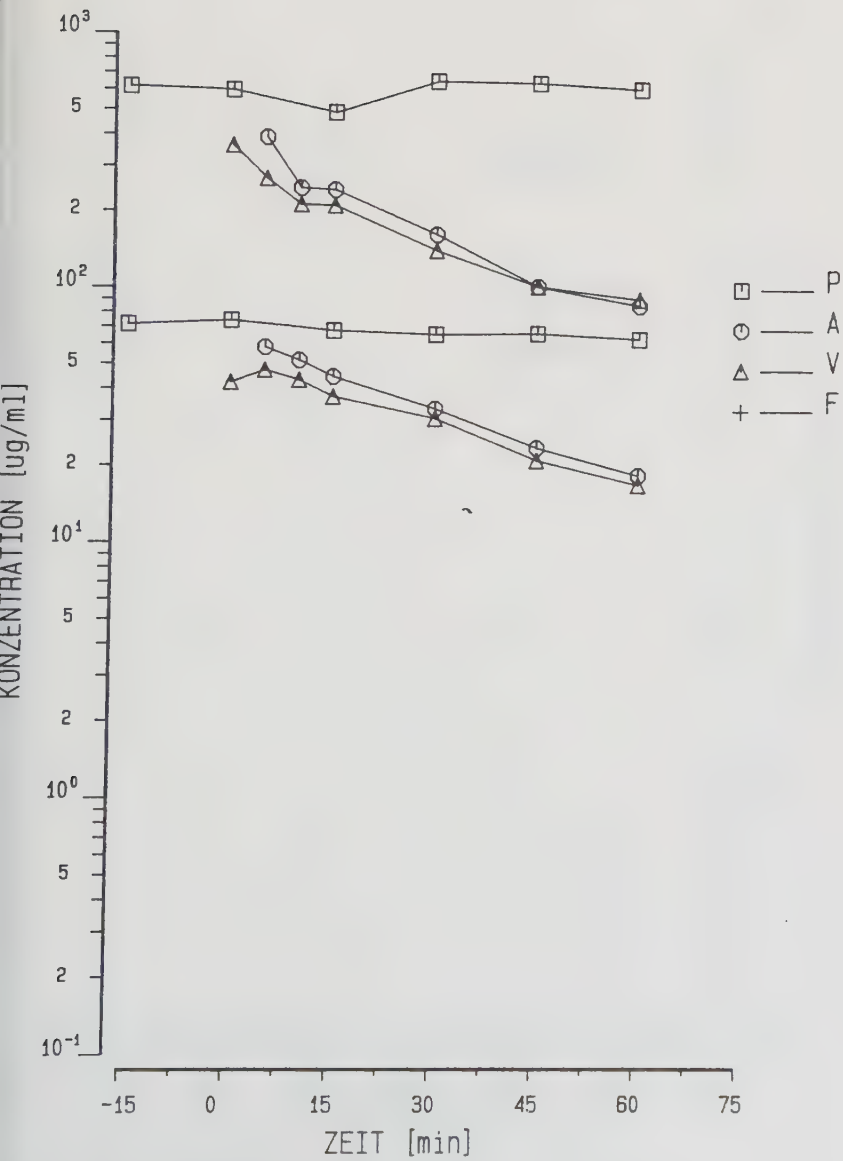


Abb.29

HP 549: HAEMOFILTRATION

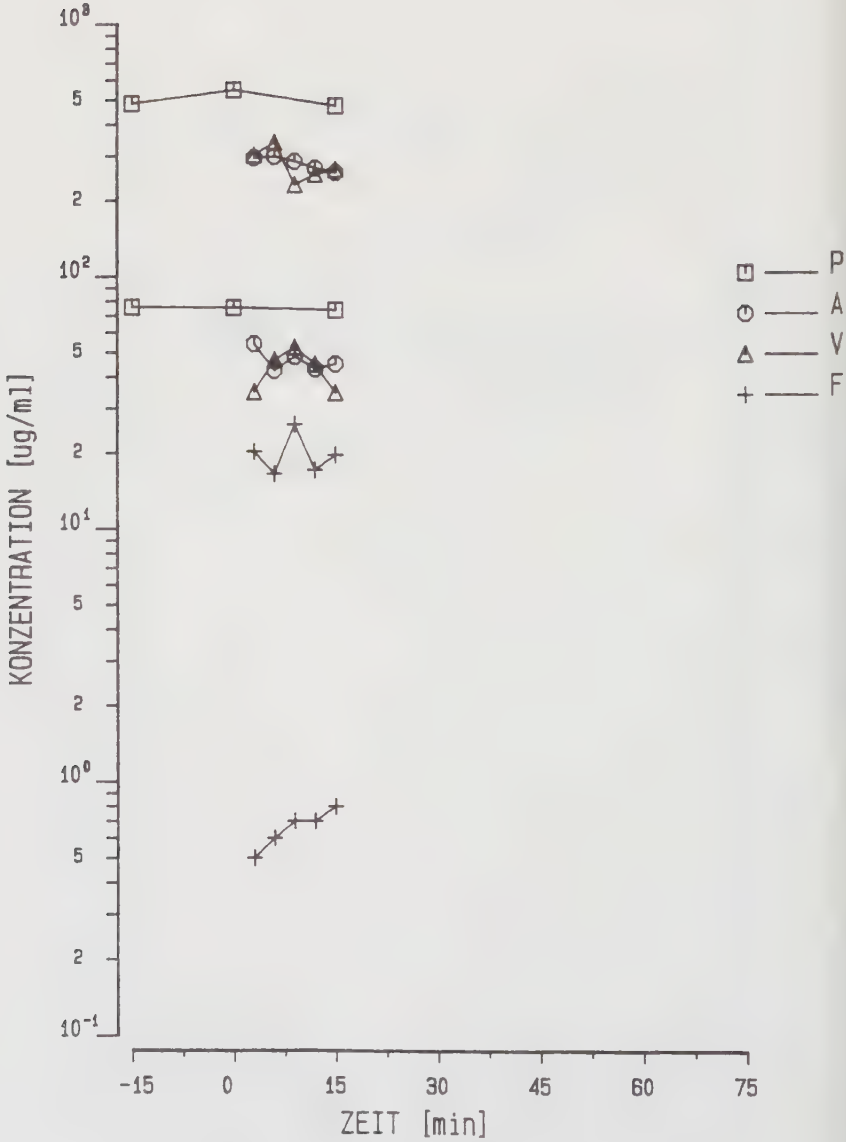


Abb.30

HP 549: PLASMAFILTRATION

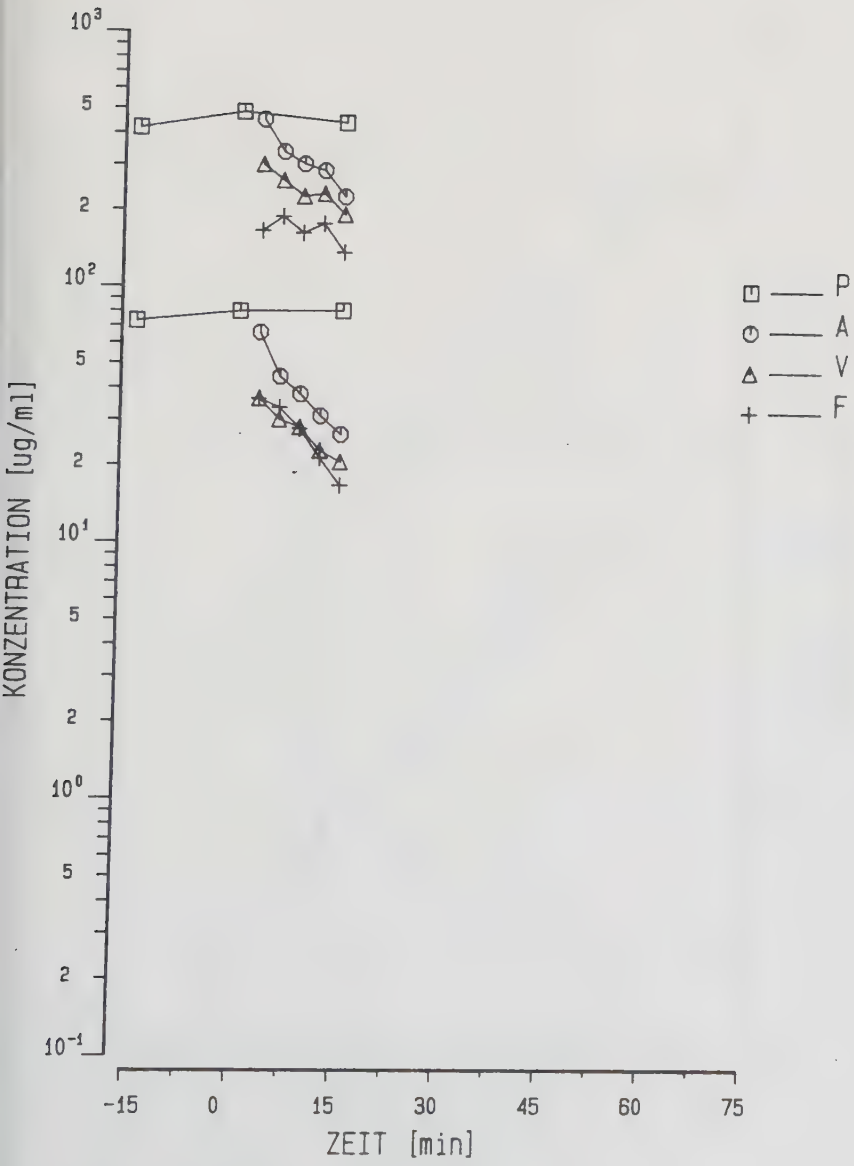


Abb.31

NOVOCAMID: HAEMODIALYSE

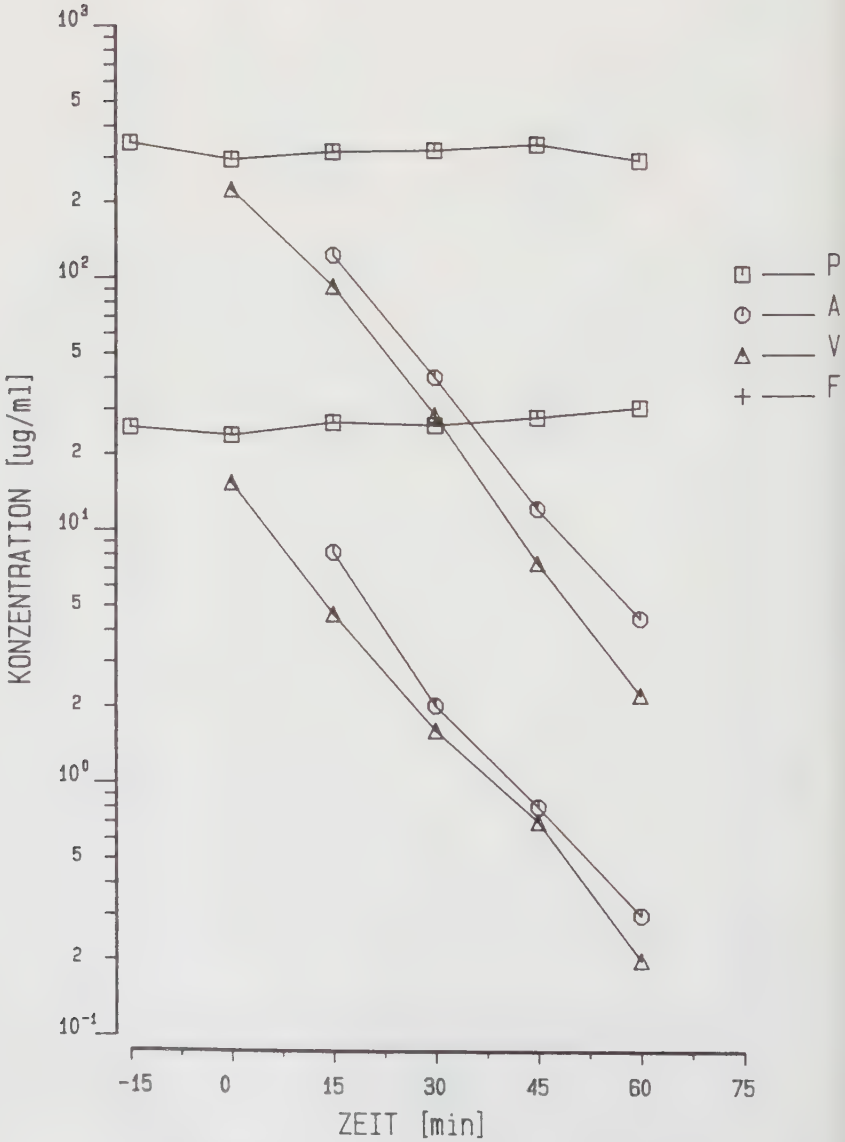


Abb.32

NOVOCAMID: HAEMOPERFUSION

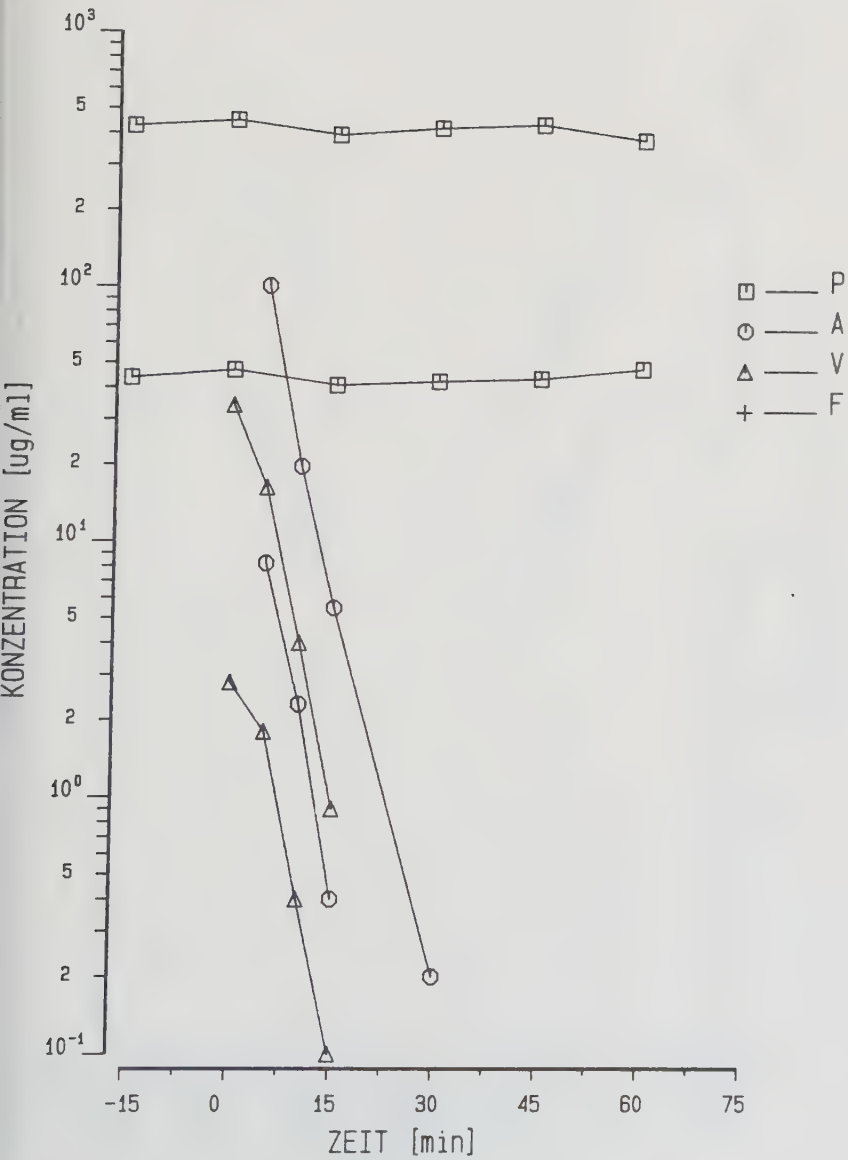


Abb.33

NOVOCAMID: HAEMOFILTRATION

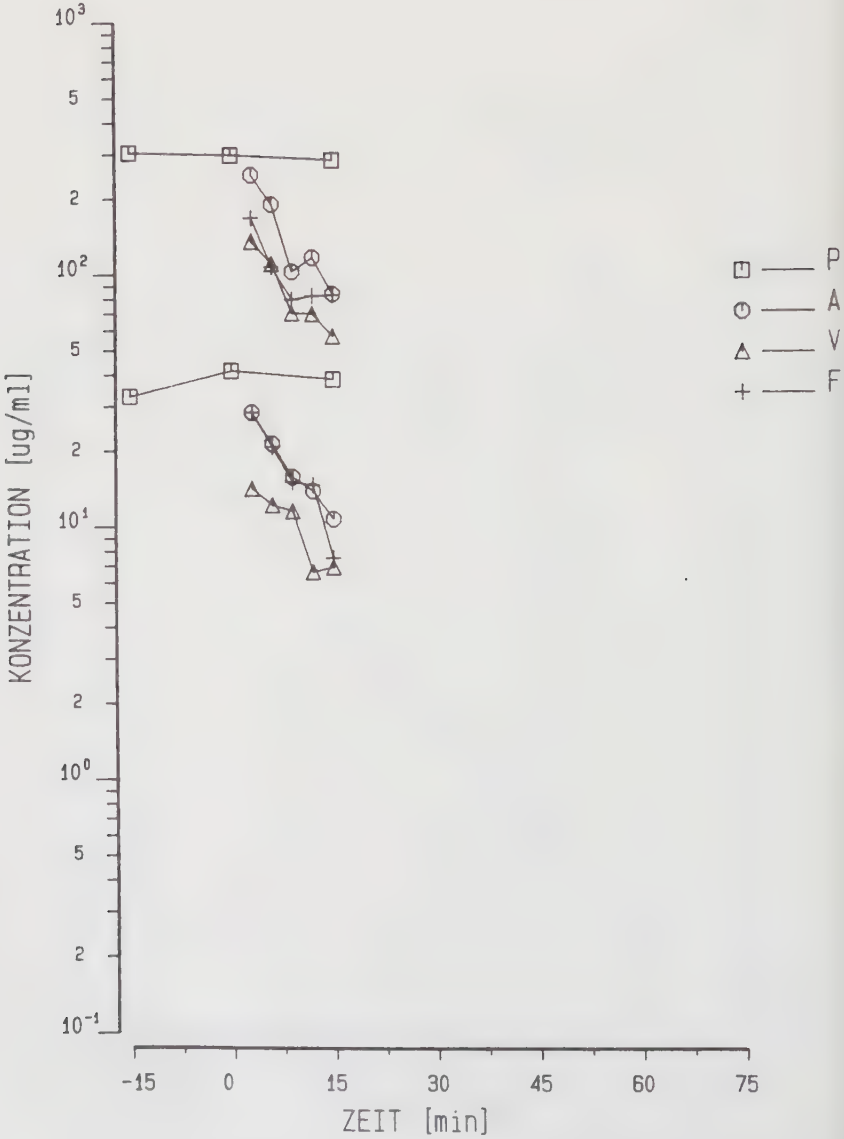


Abb.34

NOVOCAMID: PLASMAFILTRATION

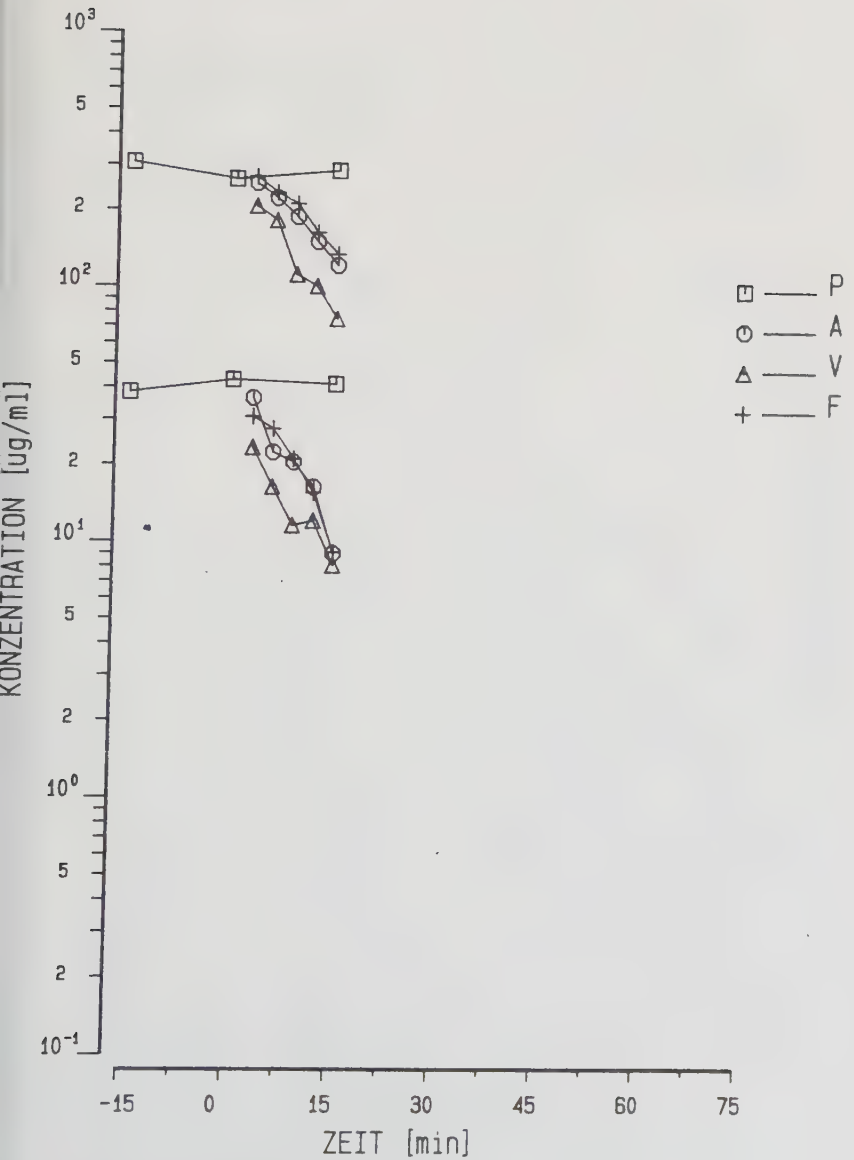


Abb.35

HD, HOHE KONZENTRATION

(gestrichelte Linien sind graphisch ermittelt)

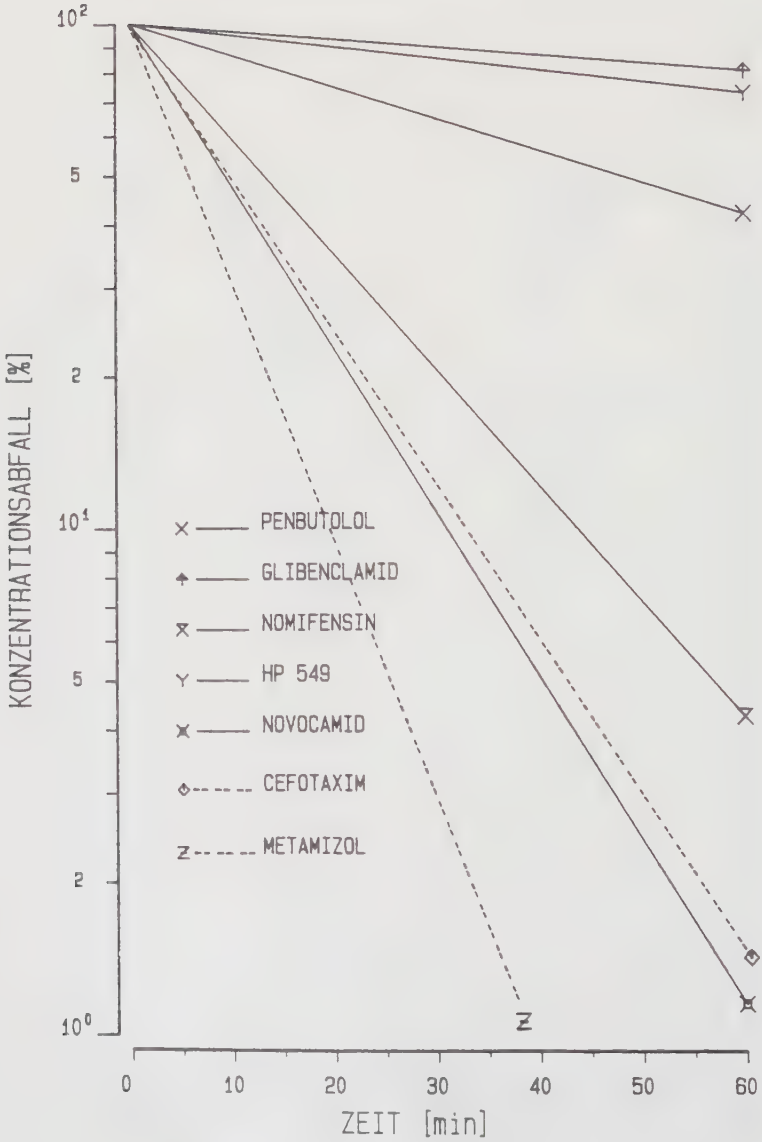


Abb.36

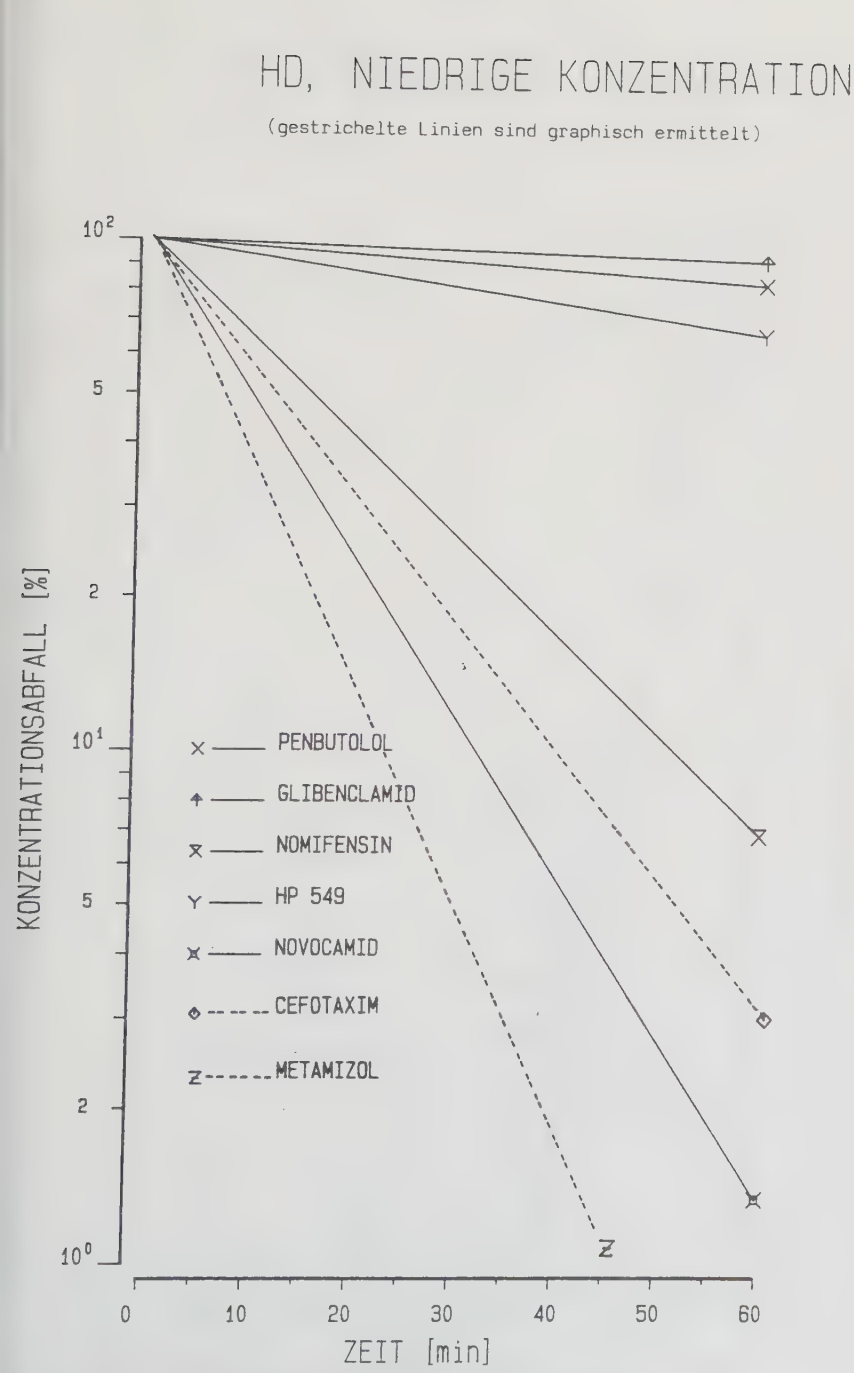

HD, NIEDRIGE KONZENTRATION
(gestrichelte Linien sind graphisch ermittelt)
KONZENTRATIONSABFALL [%]
10²
5
2
10¹
5
2
10⁰
PENBUTOLOL
GLIBENCLAMID
NOMIFENSIN
HP 549
NOVOCAMID
CEFOTAXIM
METAMIZOL
Z
0
10
20
30
40
50
60
ZEIT [min]

Abb.37

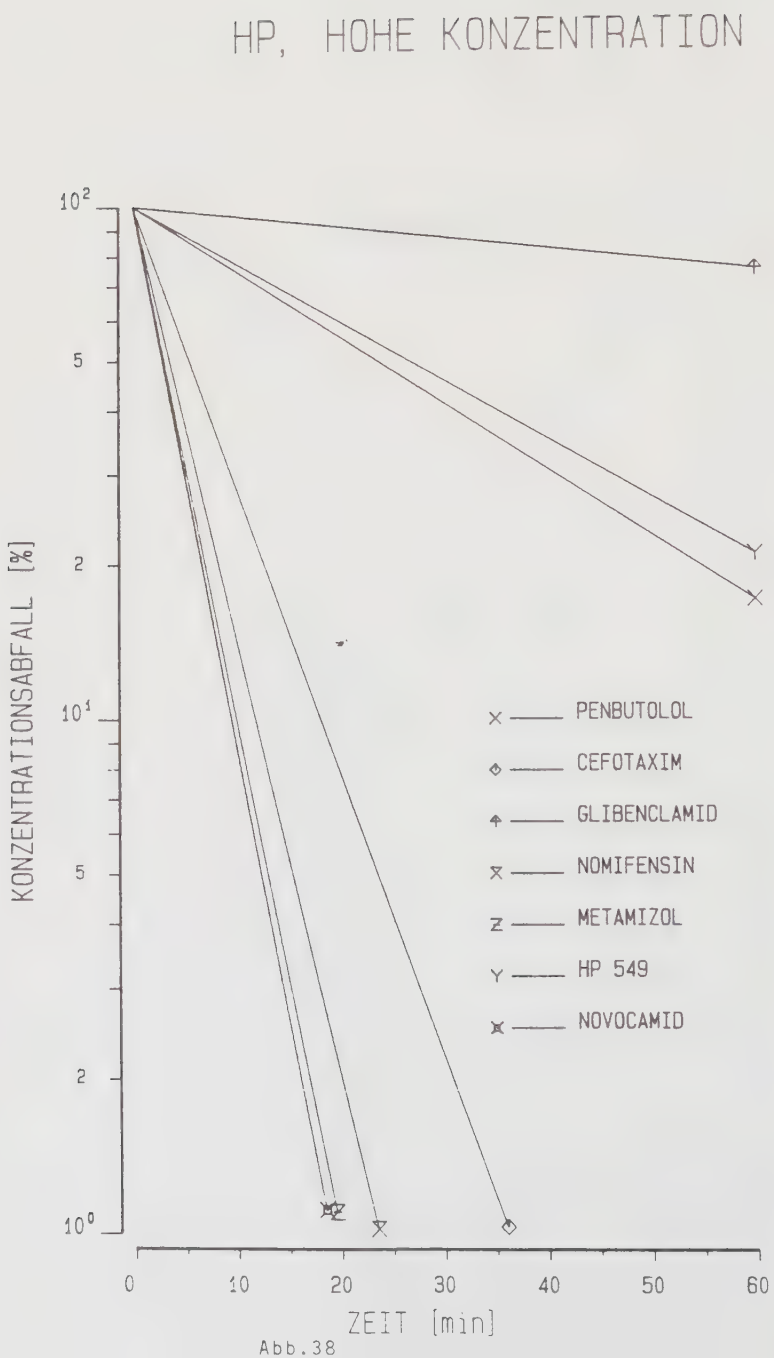

HP, HOHE KONZENTRATION
KONZENTRATIONSABFALL [%]
10²
5
2
10¹
5
2
10⁰
0
10
20
30
40
50
60
ZEIT [min]
PENBUTOLOL
CEFOTAXIM
GLIBENCLAMID
NOMIFENSIN
METAMIZOL
HP 549
NOVOCAMID

Abb.38

HP, NIEDRIGE KONZENTRATION

(gestrichelte Linien sind graphisch ermittelt)

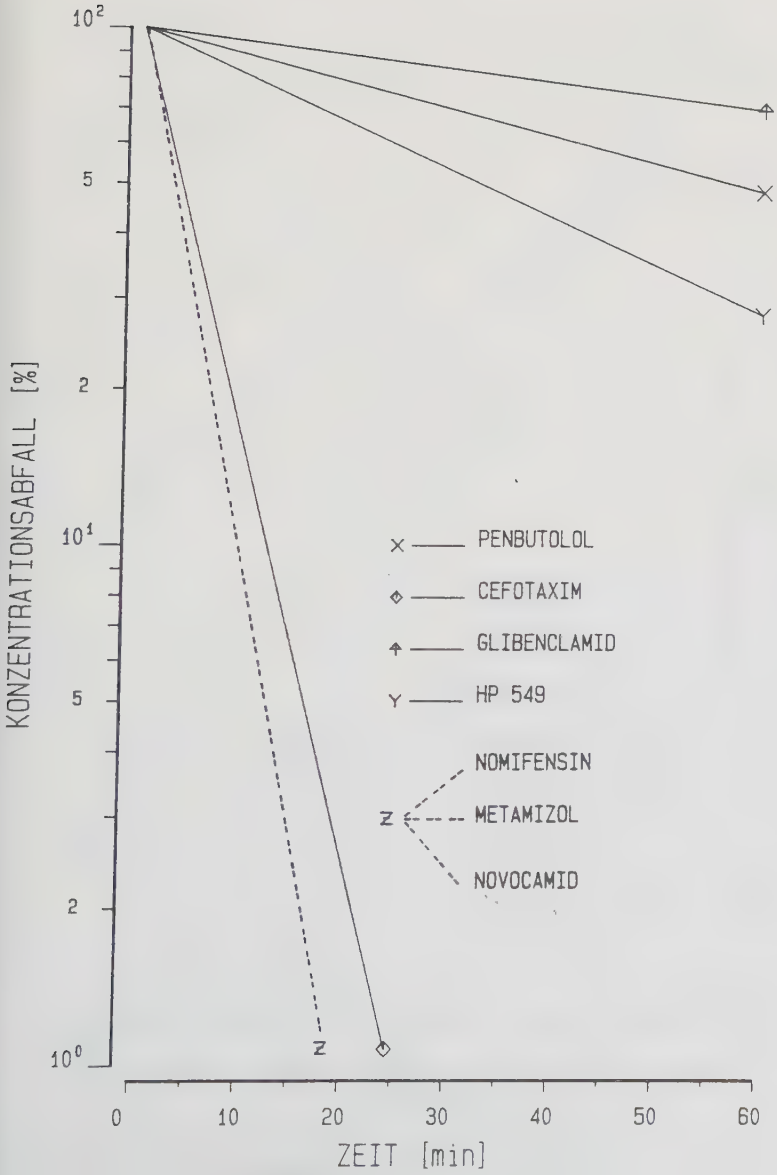


Abb. 39

HF, HOHE KONZENTRATION

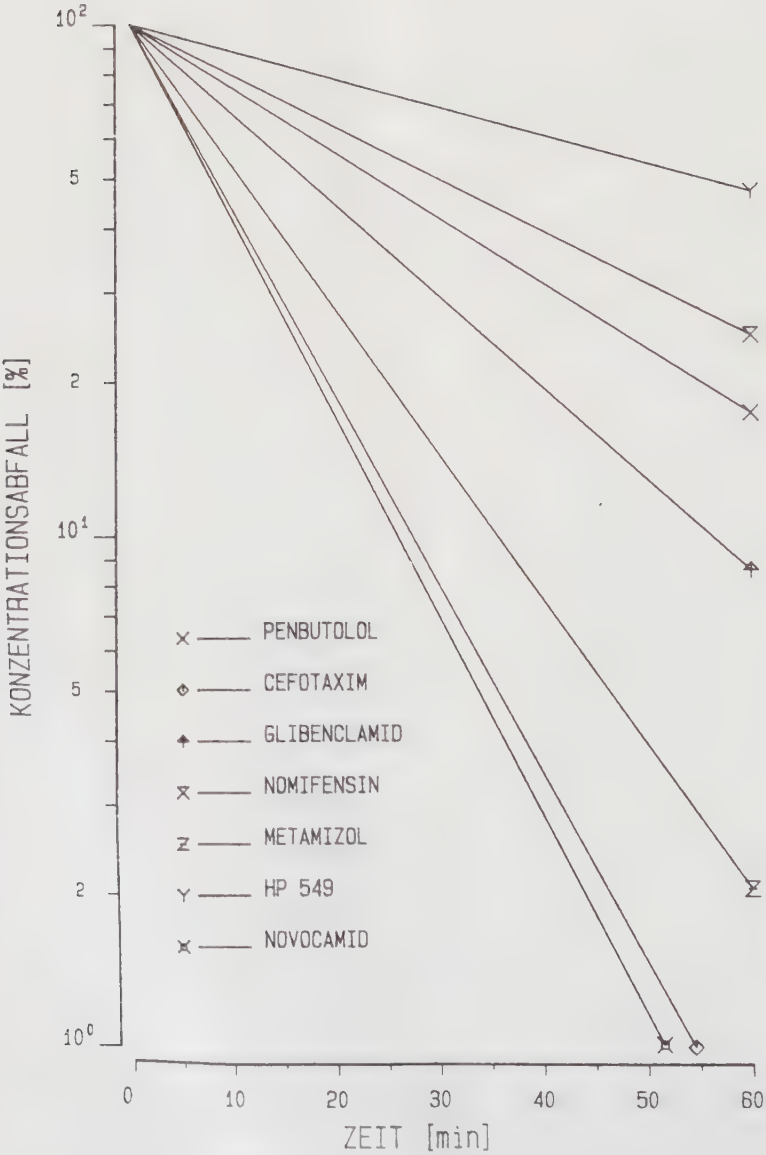


Abb.4[illegible]

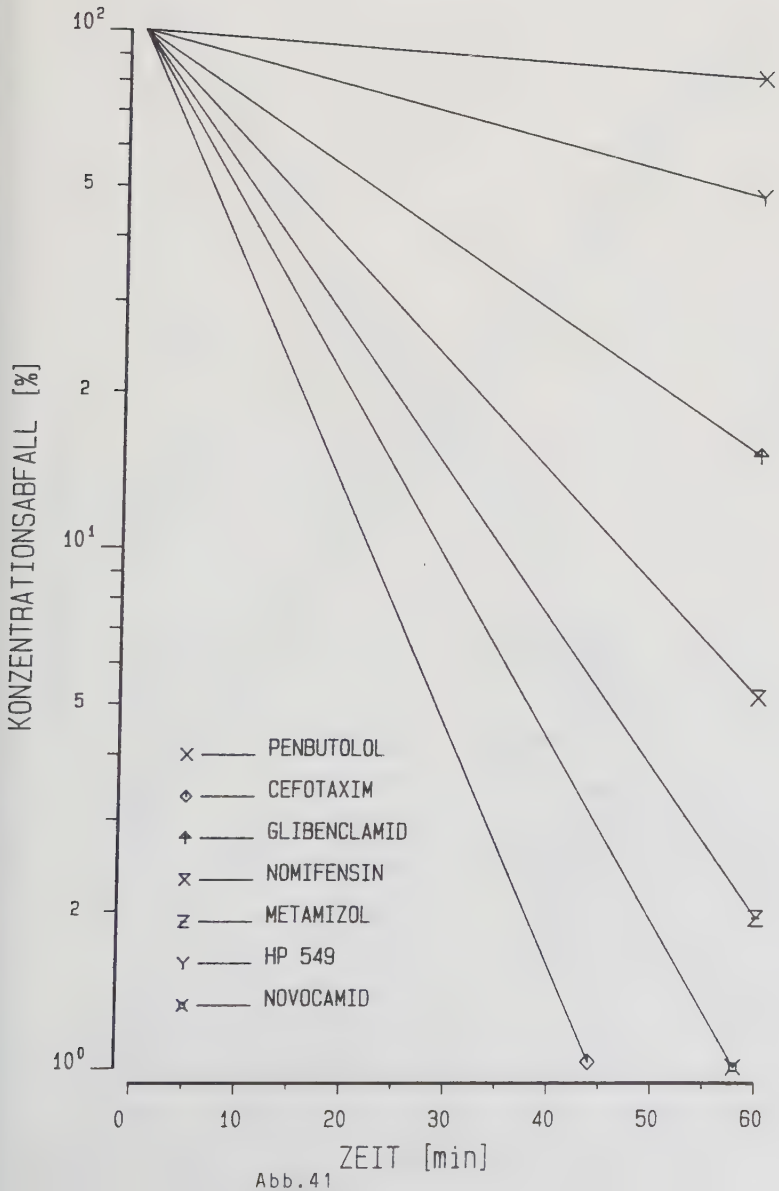

HF, NIEDRIGE KONZENTRATION
KONZENTRATIONSABFALL [%]
10²
5
2
10¹
5
2
10⁰
0
10
20
30
40
50
60
ZEIT [min]
PENBUTOLOL
CEFOTAXIM
GLIBENCLAMID
NOMIFENSIN
METAMIZOL
HP 549
NOVOCAMID

Abb.41

PF, HOHE KONZENTRATION

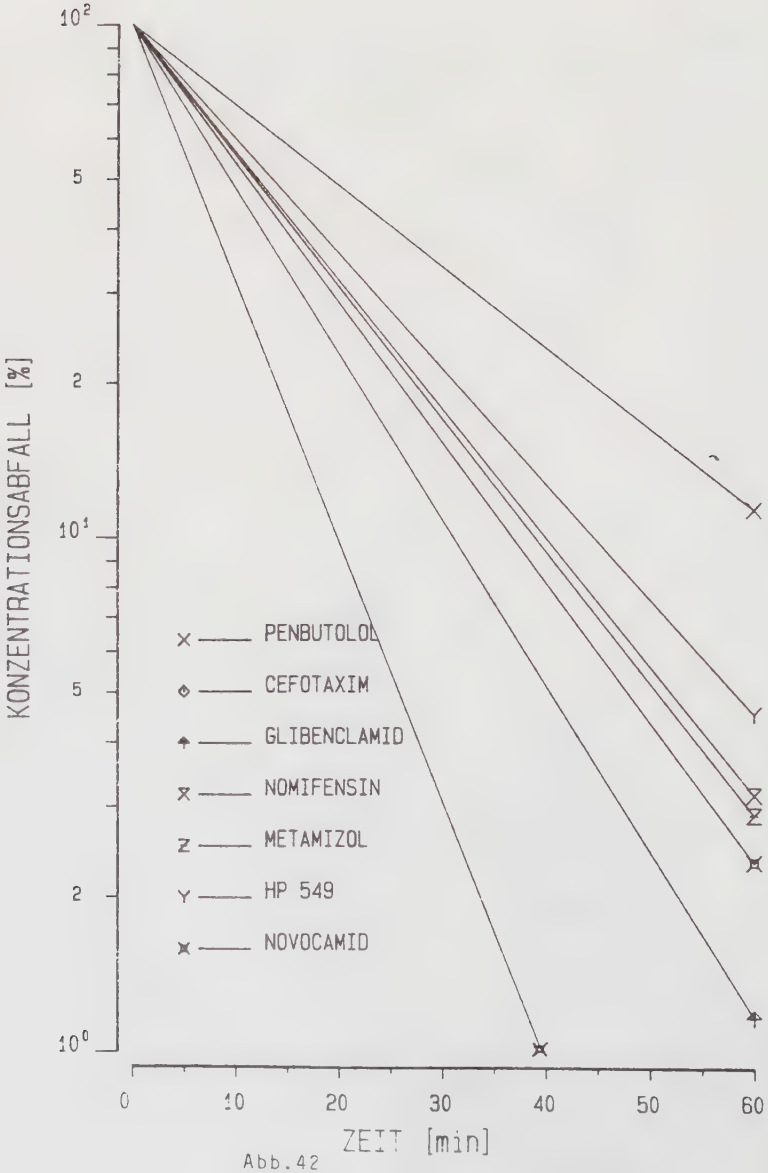


Abb.42

PF, NIEDRIGE KONZENTRATION

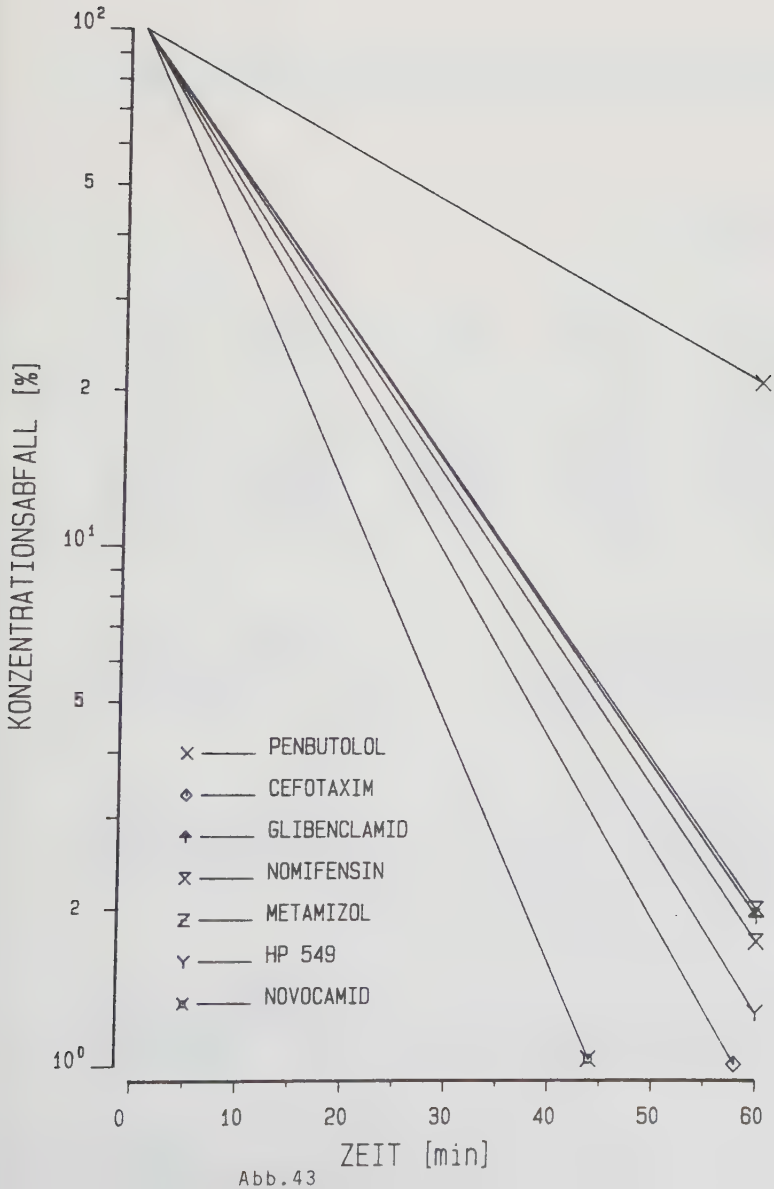


Abb.43

PENBUTOLOL: HAEMODIALYSE, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	38.900	---	---	---
.000	37.800	---	30.800	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	37.900	20.400	20.400	---
30.000	37.100	16.700	17.600	---
45.000	35.000	12.600	13.000	---
60.000	31.600	10.700	11.400	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 10.1	(**)	281.77	46.83

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 8.57	(**)	281.77	42.52

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .607	(N.S.)	46.83	42.52

Tab.1

PENBUTOLOL: HAEMODIALYSE, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	4.870	---	---	---
.000	5.510	---	4.700	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	5.650	4.920	4.030	---
30.000	5.440	4.320	4.930	---
45.000	5.070	4.260	4.070	---
60.000	4.610	4.210	4.490	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = .878	(N.S.)	647.80	215.93

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = .219	(N.S.)	647.80	1274.17

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = .876	(N.S.)	215.93	1274.17

Tab.2:

PENBUTOLOL: HAEMOPERFUSION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	25.200	---	---	---
.000	28.500	---	11.000	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	18.100	9.250	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	10.100	6.290	---
15.000	28.100	7.700	5.090	---
30.000	25.000	4.180	3.400	---
45.000	24.200	3.750	3.190	---
60.000	26.900	2.980	2.700	---

P vs A NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 5.22	(**)	1295.60	23.50

P vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 5.40	(**)	1295.60	30.54

A vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .973	(N.S.)	23.50	30.54

Tab.3

PENBUTOLOL: HAEMOPERFUSION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	8.060	---	---	---
.000	8.850	---	6.920	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	7.520	5.600	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	6.750	5.510	---
15.000	8.630	5.550	5.190	---
30.000	8.310	5.510	4.530	---
45.000	6.530	4.320	3.620	---
60.000	7.020	3.700	3.590	---

P vs A NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.99	(**)	222.16	58.25

P vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.64	(**)	222.16	66.65

A vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .746	(N.S.)	58.25	66.65

Tab.4

PENBUTOLOL: HAEMOFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	36.100	---	---	---
.000	38.000	---	---	---
3.000	---	27.100	46.100	7.420
6.000	---	22.200	36.100	6.780
9.000	---	19.400	32.900	6.990
12.000	---	19.300	27.600	6.290
15.000	36.100	18.700	23.800	6.000
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.67	(*)	23.58	13.08

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.46	(N.S.)	23.58	41.51

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 6.85	(**)	13.08	41.51

Tab.5

PENBUTOLOL: HAEMOFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	3.850	---	---	---
.000	4.900	---	---	---
3.000	---	2.830	5.080	.550
6.000	---	2.880	5.360	.520
9.000	---	2.740	5.670	.490
12.000	---	2.790	4.530	.540
15.000	4.850	2.740	4.080	.580
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.50	(N.S.)	215.93	34.31

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.08	(N.S.)	215.93	-144.41

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.89	(N.S.)	34.31	-144.41

Tab.6

PENBUTOLOL: PLASMAFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	36.500	---	---	---
.000	38.200	---	---	---
3.000	---	28.000	22.200	5.400
6.000	---	24.700	20.000	6.290
9.000	---	22.100	18.500	6.710
12.000	---	19.200	16.700	6.430
15.000	36.900	18.400	15.300	6.000
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.81	(N.S.)	19.04	22.50

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 4.62	(**)	19.04	-89.32

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 4.24	(**)	22.50	-89.32

Tab.7

PENBUTOLOL: PLASMAFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	3.040	---	---	---
.000	3.730	---	---	---
3.000	---	1.820	1.850	1.270
6.000	---	2.080	2.010	1.500
9.000	---	1.380	1.380	1.290
12.000	---	1.480	1.430	1.300
15.000	3.360	1.460	1.510	1.180
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .535E-01 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
26.66 27.84

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .939 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
26.66 71.68

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .904 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
27.84 71.68

Tab.8

CEFOTAXIM HAEMODIALYSE, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	91.700	---	---	---
.000	84.200	---	76.100	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	77.600	33.700	19.600	---
30.000	77.600	8.600	5.300	---
45.000	77.700	2.200	.000	---
60.000	77.700	.000	.000	---

CEFOTAXIM: HAEMODIALYSE, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	P
-15.000	8.100	---	---	---
.000	7.700	---	6.500	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	8.400	3.200	3.000	---
30.000	8.400	1.600	.800	---
45.000	8.100	.400	.300	---
60.000	8.100	.000	.000	---

P vs V NPG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 21.8	(**)	-2398.43	9.86

Tab.12

CEFOTAXIM: HAEMOPERFUSION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	248.000	---	---	---
.000	238.300	---	124.500	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	188.500	90.700	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	82.600	48.400	---
15.000	225.900	47.100	25.500	---
30.000	210.200	7.400	3.800	---
45.000	183.200	.000	.000	---
60.000	176.900	.000	.000	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 35.3	(**)	142.62	5.46

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 27.4	(**)	142.62	5.78

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .838	(N.S.)	5.46	5.78

Tab.11

CEFOTAXIM: HAEMOPERFUSION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	33.800	---	---	---
.000	38.800	---	10.200	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	20.300	7.800	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	7.900	3.500	---
15.000	38.800	2.800	1.400	---
30.000	37.000	.200	.000	---
45.000	35.300	.000	.000	---
60.000	35.300	.000	.000	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 48.7	(**)	3194.23	3.75

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 10.1	(**)	3194.23	5.13

A vs V NFG= 4

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.71	(N.S.)	3.75	5.13

Tab.12

CEFOTAXIM: HAEMOFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	110.100	---	---	---
.000	124.200	---	---	---
3.000	---	94.000	43.000	111.600
6.000	---	56.500	40.000	52.700
9.000	---	41.800	36.000	36.500
12.000	---	37.500	32.800	32.900
15.000	146.700	32.600	31.400	26.700
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.54	(*)	8.22	25.11

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .931	(N.S.)	8.22	6.24

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.48	(*)	25.11	6.24

Tab.13

CEFOTAXIM: HAEMOFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	10.900	---	---	---
.000	12.300	---	---	---
3.000	---	5.200	2.500	9.500
6.000	---	3.400	2.000	4.100
9.000	---	2.800	1.700	3.100
12.000	---	2.100	1.300	2.000
15.000	14.000	1.400	.900	1.400
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.12	(N.S.)	6.66	8.40

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.54	(*)	6.66	4.56

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.67	(*)	8.40	4.56

Tab.14

CEFOTAXIM: PLASMAFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	335.800	---	---	---
.000	385.100	---	---	---
3.000	---	287.400	137.700	231.400
6.000	---	115.100	91.900	203.400
9.000	---	83.800	67.300	146.000
12.000	---	66.400	55.400	110.900
15.000	385.100	66.400	55.400	83.900
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.08	(N.S.)	5.98	8.93

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .856	(N.S.)	5.98	7.89

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .631	(N.S.)	8.93	7.89

Tab.15

CEFOTAXIM: PLASMAFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	19.700	---	---	---
.000	25.600	---	---	---
3.000	---	5.100	2.700	3.700
6.000	---	3.300	2.200	4.000
9.000	---	2.800	2.100	3.300
12.000	---	2.200	1.800	2.600
15.000	30.600	1.900	1.700	1.900
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.91	(**)	8.74	18.48

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.20	(N.S.)	8.74	11.79

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.43	(N.S.)	18.48	11.79

Tab.16

GLIBENCLAMID: HAEMODIALYSE, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	8.100	---	---	---
.000	8.900	---	7.400	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	8.400	7.500	7.600	---
30.000	8.200	7.300	7.500	---
45.000	7.700	7.400	7.200	---
60.000	8.200	6.100	6.200	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = 1.73	(N.S.)	915.65	171.57

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = 1.39	(N.S.)	915.65	254.83

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = .559	(N.S.)	171.57	254.83

Tab.17

GLIBENCLAMID: HAEMODIALYSE, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	.880	---	---	---
.000	.910	---	.810	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	.870	.730	.800	---
30.000	.850	.680	.690	---
45.000	.830	.710	.760	---
60.000	.840	.670	.680	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = .478	(N.S.)	686.28	484.72

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = 1.50	(N.S.)	686.28	259.61

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES [min]	
T = .667	(N.S.)	484.72	259.61

Tab.18

GLIBENCLAMID: HAEMOPERFUSION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	8.000	---	---	---
.000	7.400	---	5.900	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	7.100	6.100	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	6.700	7.000	---
15.000	8.200	6.200	6.600	---
30.000	8.700	5.900	5.700	---
45.000	8.200	5.400	5.400	---
60.000	7.100	5.400	5.900	---

P vs A NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.61	(*)	1586.15	141.75

P vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .789	(N.S.)	1586.15	343.14

A vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.53	(N.S.)	141.75	343.14

Tab.19

GLIBENCLAMID: HAEMOPERFUSION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	.880	---	---	---
.000	.890	---	.690	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	.830	.690	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	.710	.710	---
15.000	.910	.680	.620	---
30.000	.910	.670	.580	---
45.000	.770	.590	.680	---
60.000	.930	.570	.480	---

P vs A NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.09	(*)	2302.81	120.13

P vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.01	(N.S.)	2302.81	146.54

A vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .444	(N.S.)	120.13	146.54

Tab.20

GLIBENCLAMID: HAEMOFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	6.800	---	---	---
.000	6.700	---	---	---
3.000	---	6.100	4.200	.010
6.000	---	4.400	3.600	.010
9.000	---	4.100	3.400	.010
12.000	---	3.900	9.200	.010
15.000	7.500	3.500	3.300	.020
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 1.08 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
16.86 -45.60

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 3.08 (*)

HALF-LIVES [min]
16.86 -15.00

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .535 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
-45.60 -15.00

Tab.21

GLIBENCLAMID: HAEMOFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	.790	---	---	---
.000	.710	---	---	---
3.000	---	.530	.370	.010
6.000	---	.450	.430	.010
9.000	---	.410	.400	.010
12.000	---	.380	.430	.010
15.000	.720	.360	.400	.010
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 4.55 (**)

HALF-LIVES [min]
22.07 -133.30

Tab.22

GLIBENCLAMID: PLASMAFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	9.300	---	---	---
.000	8.900	---	---	---
3.000	---	7.300	9.200	.370
6.000	---	6.800	6.200	1.800
9.000	---	5.800	4.000	2.900
12.000	---	3.600	3.700	3.000
15.000	7.700	3.300	3.300	2.500
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .560	(N.S.)	9.35	8.10

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.20	(*)	9.35	-4.81

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.34	(*)	8.10	-4.81

Tab.23

GLIBENCLAMID: PLASMAFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	.820	---	---	---
.000	.860	---	---	---
3.000	---	.830	.780	.080
6.000	---	.700	.320	.230
9.000	---	.460	.360	.230
12.000	---	.420	.300	.240
15.000	.870	.400	.260	.200
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .303 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
10.55 9.19

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 2.81 (*)

HALF-LIVES [min]
10.55 -11.09

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 2.61 (*)

HALF-LIVES [min]
9.19 -11.09

Tab.24

NOMIFENSIN: HAEMODIALYSE, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	56.700	---	---	---
.000	54.300	---	26.600	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	57.700	14.000	12.200	---
30.000	56.500	5.900	4.600	---
45.000	51.900	2.700	1.700	---
60.000	58.800	1.300	1.000	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 31.5	(**)	-14440.56	13.15

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 21.3	(**)	-14440.56	12.18

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.00	(N.S.)	13.15	12.18

Tab. 25

NOMIFENSIN: HAEMODIALYSE, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	7.700	---	---	---
.000	7.700	---	5.300	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	7.700	3.100	2.800	---
30.000	7.700	1.600	1.500	---
45.000	7.800	.900	.800	---
60.000	7.700	.400	.300	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 31.2	(**)	-9404.98	15.47

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 21.1	(**)	-9404.98	14.87

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .451	(N.S.)	15.47	14.87

Tab.26

NOMIFENSIN: HAEMOPERFUSION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	70.400	---	---	---
.000	72.600	---	3.400	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	26.300	1.900	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	9.900	.800	---
15.000	62.700	2.900	.200	---
30.000	75.600	.200	.000	---
45.000	74.600	.000	.000	---
60.000	73.900	.000	.000	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 33.1 (**) HALF-LIVES [min]
-711.65 3.55

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 11.8 (**) HALF-LIVES [min]
-711.65 3.71

A vs V NFG= 4

TEST-GROESSE
T = .333 (N.S.) HALF-LIVES [min]
3.55 3.71

Tab.27

NOMIFENSIN: HAEMOPERFUSION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	7.200	---	---	---
.000	7.100	---	.800	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	1.700	.300	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	.300	.100	---
15.000	7.400	.100	.000	---
30.000	7.400	.000	.000	---
45.000	7.000	.000	.000	---
60.000	7.000	.000	.000	---

Tab.28

NOMIFENSIN: HAEMOFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	61.200	---	---	---
.000	76.000	---	---	---
3.000	---	47.700	50.200	29.200
6.000	---	50.800	33.900	28.500
9.000	---	51.700	35.400	24.500
12.000	---	40.700	25.300	23.700
15.000	72.700	37.400	31.400	21.300
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .805	(N.S.)	29.37	16.91

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .319	(N.S.)	29.37	25.48

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .723	(N.S.)	16.91	25.48

Tab.29

NOMIFENSIN: HAEMOFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	3.300	---	---	---
.000	3.400	---	---	---
3.000	---	2.300	2.000	1.000
6.000	---	1.800	1.600	-2.000
9.000	---	1.700	1.600	.900
12.000	---	1.500	1.500	.800
15.000	3.500	1.200	1.300	.700
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.16	(N.S.)	14.03	22.43

A vs F NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.59	(*)	14.03	23.74

V vs F NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .204	(N.S.)	22.43	23.74

Tab.30

NOMIFENSIN: PLASMAFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	56.300	---	---	---
.000	58.200	---	---	---
3.000	---	41.500	27.200	12.600
6.000	---	30.700	22.200	14.500
9.000	---	26.800	21.200	19.600
12.000	---	23.500	17.300	17.500
15.000	58.900	20.000	17.300	17.400
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 2.17 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
12.03 18.00

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 5.59 (**)

HALF-LIVES [min]
12.03 -24.93

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 4.30 (**)

HALF-LIVES [min]
18.00 -24.93

Tab. 31

NOMIFENSIN: PLASMAFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	2.700	---	---	---
.000	2.700	---	---	---
3.000	---	1.800	1.100	.400
6.000	---	1.900	1.100	.600
9.000	---	1.200	.900	.700
12.000	---	1.000	.800	.800
15.000	2.700	.900	.800	.700
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 2.39 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
10.25 21.80

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 5.06 (**)

HALF-LIVES [min]
10.25 -14.78

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 4.07 (**)

HALF-LIVES [min]
21.80 -14.78

Tab.32

METAMIZOL: HAEMODIALYSE, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	706.000	---	---	---
.000	670.000	---	214.900	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	657.000	179.900	115.500	---
30.000	644.000	22.700	14.700	---
45.000	685.000	6.000	2.900	---
60.000	656.000	.000	.000	---

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 10.9	(**)	1134.45	6.94

Tab.33

METAMIZOL: HAEMODIALYSE, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	75.900	---	---	---
.000	75.300	---	26.700	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	65.600	14.300	11.000	---
30.000	65.500	4.300	2.900	---
45.000	69.300	1.000	.500	---
60.000	67.600	.000	.000	---

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 14.0	(**)	438.70	7.84

Tab.34

METAMIZOL: HAEMOPERFUSION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	691.000	---	---	---
.000	653.000	---	52.000	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	341.000	36.700	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	46.800	6.900	---
15.000	580.000	11.000	1.200	---
30.000	553.000	.800	.000	---
45.000	581.000	.000	.000	---
60.000	564.000	.000	.000	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 11.3	(**)	257.68	3.00

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 9.12	(**)	257.68	2.67

A vs V NFG= 4

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .479	(N.S.)	3.00	2.67

Tab. 35

METAMIZOL: HAEMOPERFUSION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	94.200	---	---	---
.000	81.600	---	2.600	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	11.800	1.100	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	2.600	.400	---
15.000	80.400	.300	.000	---
30.000	81.600	.000	.000	---
45.000	76.800	.000	.000	---
60.000	81.600	.000	.000	---

Tab. 36

METAMIZOL: HAEMOFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	598.000	---	---	---
.000	572.000	---	---	---
3.000	---	459.000	144.000	229.000
6.000	---	310.000	130.000	174.000
9.000	---	342.000	119.000	142.000
12.000	---	275.000	81.200	114.000
15.000	581.000	161.000	70.500	90.800
30.000	489.000	78.600	31.600	45.300
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 7.87	(**)	176.82	10.70

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 12.9	(**)	176.82	11.87

P vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 12.0	(**)	176.82	11.81

A vs V NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .738	(N.S.)	10.70	11.87

Tab. 37

METAMIZOL: HAEMOFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	70.400	---	---	---
.000	65.200	---	---	---
3.000	---	60.100	44.600	49.900
6.000	---	40.300	32.800	36.800
9.000	---	36.700	23.200	37.700
12.000	---	29.500	15.500	34.400
15.000	66.700	22.600	16.700	24.500
30.000	61.100	9.500	5.700	7.400
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 15.8	(**)	258.64	10.55

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 9.84	(**)	258.64	9.43

P vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 10.2	(**)	258.64	9.90

A vs V NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .935	(N.S.)	10.55	9.43

Tab. 38

METAMIZOL: PLASMAFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	479.000	---	---	---
.000	514.000	---	---	---
3.000	---	411.000	265.000	311.000
6.000	---	264.000	219.000	265.000
9.000	---	253.000	158.000	264.000
12.000	---	189.000	125.000	201.000
15.000	482.000	160.000	109.000	152.000
30.000	476.000	75.600	43.400	75.500
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 10.8 (**)

HALF-LIVES [min]
1251.17 11.73

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 17.8 (**)

HALF-LIVES [min]
1251.17 10.41

P vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = 13.2 (**)

HALF-LIVES [min]
1251.17 12.81

A vs V NFG= 8

TEST-GROESSE
T = 1.15 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
11.73 10.41

Tab. 39

METAMIZOL: PLASMAFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	83.600	---	---	---
.000	65.100	---	---	---
3.000	---	56.600	35.300	46.800
6.000	---	38.200	28.100	41.600
9.000	---	34.500	29.600	40.200
12.000	---	26.100	20.400	29.200
15.000	66.300	28.500	18.000	29.000
30.000	63.200	8.700	7.700	8.300
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 9.32	(**)	126.72	10.63

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 10.5	(**)	126.72	12.22

P vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 8.95	(**)	126.72	10.60

A vs V NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.18	(N.S.)	10.63	12.22

Tab. 40

HP 549: HAEMODIALYSE, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	565.000	---	---	---
.000	565.000	---	477.000	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	548.000	451.000	551.000	---
30.000	482.000	395.000	385.000	---
45.000	538.000	377.000	383.000	---
60.000	513.000	344.000	325.000	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.80	(*)	481.35	120.97

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.62	(*)	481.35	91.93

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .524	(N.S.)	120.97	91.93

Tab. 41

HP 549: HAEMODIALYSE, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	77.900	---	---	---
.000	75.100	---	74.500	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	78.600	69.800	71.900	---
30.000	72.600	67.100	60.800	---
45.000	79.900	52.600	66.400	---
60.000	82.900	53.200	52.900	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 4.06	(**)	-871.88	98.32

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 3.66	(**)	-871.88	135.91

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .703	(N.S.)	98.32	135.91

Tab. 42

HP 549: HAEMOPERFUSION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	616.000	---	---	---
.000	599.000	---	363.000	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	391.000	269.000	---
9.000	---	---	---	---
10.000*	---	247.000	213.000	---
15.000	490.000	243.000	211.000	---
30.000	655.000	163.000	141.000	---
45.000	647.000	102.000	102.000	---
60.000	614.000	86.000	91.000	---

P vs A NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 8.02	(**)	-720.53	26.56

P vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 7.75	(**)	-720.53	31.22

A vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.04	(N.S.)	26.56	31.22

Tab. 43

HP 549: HAEMOPERFUSION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	71.500	---	---	---
.000	74.100	---	42.400	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	58.200	47.300	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	51.800	43.300	---
15.000	67.800	44.700	37.200	---
30.000	65.700	33.500	30.700	---
45.000	66.500	23.600	21.100	---
60.000	63.400	18.400	16.900	---

P vs A NFG= 8

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 24.5	(**)	380.85	32.85

P vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 10.1	(**)	380.85	40.07

A vs V NFG= 9

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.17	(N.S.)	32.85	40.07

Tab. 44

HP 549: HAEMOFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	483.000	---	---	---
.000	543.000	---	---	---
3.000	---	292.000	299.000	20.100
6.000	---	295.000	336.000	16.400
9.000	---	282.000	228.000	25.700
12.000	---	265.000	250.000	17.000
15.000	466.000	254.000	261.000	19.400
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .393 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
53.73 36.67

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .540 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
53.73 592.43

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE
T = .674 (N.S.)

HALF-LIVES [min]
36.67 592.43

Tab. 45

HP 549: HAEMOFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	75.500	---	---	---
.000	74.800	---	---	---
3.000	---	53.700	34.600	.500
6.000	---	42.100	46.300	.600
9.000	---	47.600	51.900	.700
12.000	---	42.600	44.500	.700
15.000	72.600	44.500	34.200	.800
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .406	(N.S.)	57.28	330.07

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 4.19	(**)	57.28	-18.99

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.66	(N.S.)	330.07	-18.99

Tab. 46

HP 549: PLASMAFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	418.000	---	---	---
.000	485.000	---	---	---
3.000	---	453.000	302.000	166.000
6.000	---	339.000	262.000	189.000
9.000	---	304.000	227.000	163.000
12.000	---	287.000	233.000	178.000
15.000	444.000	227.000	193.000	137.000
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.88	(N.S.)	13.43	20.51

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.60	(*)	13.43	46.83

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.42	(N.S.)	20.51	46.83

Tab. 47

HP 549: PLASMAFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	72.900	---	---	---
.000	80.000	---	---	---
3.000	---	66.100	36.400	36.300
6.000	---	44.400	30.100	33.600
9.000	---	37.900	28.100	27.800
12.000	---	31.200	22.800	21.400
15.000	80.900	26.400	20.600	16.700
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.79	(*)	9.51	14.69

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .553	(N.S.)	9.51	10.38

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.42	(N.S.)	14.69	10.38

Tab. 48

NOVOCAMID: HAEMODIALYSE, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	343.000	---	---	---
.000	292.000	---	222.000	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	310.000	121.000	91.000	---
30.000	311.000	39.500	28.100	---
45.000	326.000	11.900	7.300	---
60.000	279.000	4.400	2.200	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 31.4	(**)	521.16	9.33

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 26.6	(**)	521.16	8.85

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .916	(N.S.)	9.33	8.85

Tab. 49

NOVOCAMID: HAEMODIALYSE, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	25.500	---	---	---
.000	23.600	---	15.300	---
3.000	---	---	---	---
6.000	---	---	---	---
9.000	---	---	---	---
12.000	---	---	---	---
15.000	26.300	8.100	4.600	---
30.000	25.500	2.000	1.600	---
45.000	27.300	.800	.700	---
60.000	29.700	.300	.200	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE T = 20.5 (**) HALF-LIVES [min] -310.83 9.63

P vs V NFG= 7

TEST-GROESSE T = 31.9 (**) HALF-LIVES [min] -310.83 9.85

A vs V NFG= 5

TEST-GROESSE T = .309 (N.S.) HALF-LIVES [min] 9.63 9.85

Tab. 50

NOVOCAMID: HAEMOPERFUSION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	427.000	---	---	---
.000	452.000	---	34.300	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	101.000	16.300	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	19.700	4.000	---
15.000	398.000	5.500	.900	---
30.000	427.000	.200	.000	---
45.000	444.000	.000	.000	---
60.000	386.000	.000	.000	---

P vs A NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 25.9	(**)	746.12	2.85

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 16.0	(**)	746.12	2.81

A vs V NFG= 4

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .138	(N.S.)	2.85	2.81

Tab. 61

NOVOCAMID: HAEMOPERFUSION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	43.800	---	---	---
.000	47.000	---	2.800	---
3.000	---	---	---	---
5.000	---	8.200	1.800	---
9.000	---	---	---	---
10.000	---	2.300	.400	---
15.000	41.100	.400	.100	---
30.000	42.800	.000	.000	---
45.000	44.100	.000	.000	---
60.000	48.300	.000	.000	---

P vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 11.2	(**)	-1074.65	3.01

Tab. 52

NOVOCAMID: HAEMOFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	304.000	---	---	---
.000	296.000	---	---	---
3.000	---	247.000	135.000	167.000
6.000	---	189.000	110.000	107.000
9.000	---	102.000	69.800	79.100
12.000	---	116.000	69.400	81.700
15.000	280.000	83.000	56.400	82.200
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .671	(N.S.)	7.79	9.43

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.15	(N.S.)	7.79	12.33

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .718	(N.S.)	9.43	12.33

Tab. 53

NOVOCAMID: HAEMOFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	32.900	---	---	---
.000	41.400	---	---	---
3.000	---	28.300	14.200	28.300
6.000	---	21.300	12.200	20.700
9.000	---	15.700	11.500	15.000
12.000	---	13.800	6.600	14.600
15.000	38.000	10.700	6.900	7.500
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .640	(N.S.)	8.74	10.10

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.19	(N.S.)	8.74	6.93

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.38	(N.S.)	10.10	6.93

NOVOCAMID: PLASMAFILTRATION, HOHE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	306.000	---	---	---
.000	265.000	---	---	---
3.000	---	256.000	208.000	271.000
6.000	---	224.000	183.000	235.000
9.000	---	189.000	112.000	213.000
12.000	---	151.000	101.000	164.000
15.000	288.000	122.000	75.100	135.000
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.31	(N.S.)	11.07	7.90

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .643	(N.S.)	11.07	11.87

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 2.53	(*)	7.90	11.87

Tab. 55

NOVOCAMID: PLASMAFILTRATION, NIEDRIGE KONZENTRATION [ug/ml]

MINUTEN	P	A	V	F
-15.000	38.300	---	---	---
.000	43.000	---	---	---
3.000	---	36.500	23.400	30.800
6.000	---	22.400	16.400	27.600
9.000	---	20.500	11.600	21.100
12.000	---	16.400	12.100	15.600
15.000	41.500	9.000	8.100	9.100
30.000	---	---	---	---
45.000	---	---	---	---
60.000	---	---	---	---

A vs V NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = 1.10	(N.S.)	6.66	8.57

A vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .182	(N.S.)	6.66	6.93

V vs F NFG= 6

TEST-GROESSE		HALF-LIVES	[min]
T = .960	(N.S.)	8.57	6.93

Tab. 56

Tabelle 57

Arterielle Eliminationshalbwertszeiten. (Die Werte sind auf volle Minuten gerundet. Die in Klammern aufgeführten Werte sind graphisch ermittelt)

	HD		HP		HF		PF	
	HK	NK	HK	NK	HK	NK	HK	NK
Penbutolol	47	216	24	58	24	216	19	27
Cefotaxim	(10)	(12)	5	4	8	7	6	9
Glibenclamid	172	485	142	120	17	22	9	11
Nomifensin	13	15	4	(3)	29	14	12	10
Metamizol	(6)	(7)	3	(3)	11	11	12	11
Isoxepac (HP 549)	121	98	27	33	54	47	13	10
Procainamid (Novocamid)	9	10	3	(3)	8	9	11	7

Tabelle 58

Übersicht über das Eliminationsverhalten der geprüften Substanzen.
(-: keine relevante Elimination
+ bis +++: arbiträre Bewertungsskala von mäßiger bis sehr rapider Elimination

	HD	HP	HF	PF
Penbutolol	-	(+)	?	+
Cefotaxim	++	+++	++	++
Glibenclamid	-	-	+	++
Nomifensin	++	+++	+	++
Metamizol	+++	+++	++	++
Isoxepac (HP 549)	-	+	-	++
Procainamid (Novocamid)	++	+++	++	++

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.K. S c h a e f e r, dessen umsichtige Betreuung und großzügige Unterstützung diese Arbeit möglich gemacht haben und dessen Vorbild hinsichtlich engagierter und disziplinierter Arbeit mich geleitet hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr.H.-G. G r i g o l e i t, Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M, der diese Untersuchungen logistisch unterstützt hat.

Herrn Dr.P.HAJDU und Herrn Dr.N.SISTOVARIS, beide Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M und ihren Mitarbeitern gebührt der Dank für die sehr zahlreichen chemischen Analysen.

Ferner danke ich Herrn Dr.V.MALERCZYK von der biometrischen Abteilung, Fa.Hoechst AG, Frankfurt/M, für die Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung und graphischen Darstellung der gewonnenen Daten.

Lebenslauf

Alfred P a u l s, geboren 20.08.1945 in Langenfeld/ Rheinland, als Sohn des Landwirtsehepaars Karl Pauls und Mathilde, geborene Engels.

Bis 1961	Besuch der Volksschule und Mittelschule in Langenfeld, danach Mitarbeit auf dem elterlichen Hof. Nach dem Tod des Vaters (1964) Bewirtschaftung des elterlichen Hofs bis 1967.
1968	externes Abitur vor der Prüfungskommission des Senators für Schulwesen in Berlin.
1969	Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin.
Seit 1970	Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes;
1971/72	sowie Teile von 1973 Studienaufenthalt in Oxford/England.
1975/76	im Wintersemester Staatsexamen an der Freien Universität Berlin, danach Medizinalassistentenzeit in der Anästhesiologischen Abt. des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin (Prof.Dr.H.J. Eberlein), in der Chirurgischen Abt. der Schloßpark-Klinik Berlin (Prof.Dr.M.Nasseri) und in der Medizinischen Abteilung II des St.Joseph-Krankenhauses I, Berlin-Tempelhof (Prof. Dr.K.Schaefer).

In letzterer Abteilung bin ich seit meiner Approbation im Herbst 1977 tätig.